FACULTE DE MEDECINE
SAINT-ANTOINE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1971

THESE

N°

75

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Thérèse ETIENNE née PRUAL

le 16 mars 1941 à MONTABOT (Manche)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

LES COMPLICATIONS GASTRO–DUODENALES DE LA CORTICOTHERAPIE CHEZ L'ENFANT

(Hémorragies - Ulcères - Perforations)

A propos de 4 observations

Président : M. R. LAPLANE, Professeur

EDITIONS MEDICALES EMU ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
SAINT-ANTOINE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Thérèse ETIENNE née PRUAL

le 16 mars 1941 à MONTABOT (Manche)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

LES COMPLICATIONS GASTRO–DUODENALES DE LA CORTICOTHERAPIE CHEZ L'ENFANT

(Hémorragies - Ulcères - Perforations)

A propos de 4 observations

Président : M. R. LAPLANE, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

- A mon Mari.

- A mes Fils : Jean-François

Yves Marie.

En témoignage de ma profonde affection.

- A la mémoire de mon Père

- A ma Mère

- A mes Beaux-Parents.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543511_0023

A mon Maître et Président de Thèse :

Monsieur le Professeur Robert LAPLANE

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la première enfance,

Hôpital Trousseau.

Médecin de l'Hôpital Trousseau.

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A mon Maître et Président de Thèse :

Monsieur le Professeur Robert LAPLANE

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la première enfance,
Hôpital Trousseau.

Médecin de l'Hôpital Trousseau,

Qui a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J.L. FONTAINE.

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et que je remercie tout particulièrement pour les conseils et l'aide qu'il m'a prodigués avec patience et bienveillance.

A Monsieur le Docteur G. LASFARGUES.

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine.

En remerciements des observations qu'il a bien voulu me confier.

A Monsieur le Professeur CHIGOT ;

A Messieurs les Docteurs LEVY et MALAFOSSE

Professeurs Agrégés

En remerciement de leurs informations et documents.

A Monsieur le Professeur Cl. POLONOVSKI

En témoignage de respect et de reconnaissance
pour l'enseignement qu'il m'a donné.

INTRODUCTION

Depuis une vingtaine d'années, toutes les disciplines médicales ont vu leur champ d'action s'élargir grâce à l'hormonothérapie cortico-surrénale. L'apparition de ces drogues dans l'arsenal thérapeutique a fait naître un immense et légitime espoir.

Pourtant, à la suite des premières publications de HENCH (56) en 1948, GRAY, BECK (53) en Amérique, et le travail de SIGUIER en France, l'attention fut attirée sur les inconvénients de la corticothérapie. Parmi ceux-ci, il est actuellement bien établi que les corticoïdes exposent à des accidents digestifs, en particulier au réveil ou à la création de toute pièce d'ulcères gastro-duodénaux avec leurs conséquences possibles, hémorragies et perforations.

Si de nombreuses observations ont été rapportées à ce propos chez l'adulte, les publications concernant l'enfant sont beaucoup plus rares. Depuis BEAU et NEIMANN (7) qui, en 1960, regroupent les observations publiées isolément dans la littérature, il n'existe pas à notre connaissance de statistiques importantes.

A propos de 4 observations, nous nous proposons de reprendre les données de la littérature relatives aux complications gastro-duodénales induites par la corticothérapie chez l'enfant : hémorragies, ulcères, perforations, (le terme "d'ulcère" étant pris ici dans son acceptation la plus générale de "perte de substance").

Il faut souligner d'emblée la difficulté d'établir une bibliographie exhaustive qui permettrait de fixer approximativement la fréquence de ces complications. En effet, bon nombre d'observations ayant trait à ce sujet

sont, soit rapportées à propos des maladies susceptibles d'être traitées par les corticoïdes (rhumatisme articulaire aigu, arthrite rhumatoïde, syndrome néphrotique, etc...), soit et surtout, envisagées sous l'angle chirurgical.

Après l'exposé de nos 4 cas et le résumé des 48 observation relevées dans la littérature, nous envisagerons successivement :

- les notions étiologiques, fréquence, influence des médications associées, de la maladie causale, des modalités thérapeutiques ;
- les données de l'anatomie pathologique et les problèmes pathogéniques qu'elle soulève ;
- les divers tableaux cliniques avec leur traitement correspondant.

Nous terminerons par quelques notions de prophylaxie.

oOo

OBSERVATION N° 1

Pascal G... âgé de 5 ans 1/2 est adressé dans le service par l'hôpital de Bourges, pour leucose aiguë lymphoblastique.

Dans les antécédents personnels, on ne note rien de particulier. Les frères et soeurs sont bien portants, ainsi que les parents et grands-parents.

Le début de la maladie remonte au mois de février 1969, date à laquelle P. fait une rougeole. La température monte à 40°6 pendant deux jours, puis redevient normale, et 4 jours plus tard, atteint 39. L'enfant reçoit alors un traitement par pénicilline-streptomycine et fait néanmoins deux autres poussées fébriles accompagnées de courbatures.

L'état général est bien conservé, mais la pâleur attire l'attention du médecin qui demande une N.F.S. Celle-ci met en évidence une anémie importante (G.R. 1.500.000), une polynucléose à 37.000 avec 98 % d'éléments immaturés nucléés type lymphoblastique.

Le diagnostic de leucose lymphoblastique est posé et l'enfant est hospitalisé à Bourges le 12.3.69 pour bilan, puis à l'hôpital TROUSSEAU dans le service du Professeur LAPLANE pour traitement.

- Dans le service, les résultats hématologiques confirment malheureusement le diagnostic de leucose aiguë (la moelle est complètement envahie de blastes).

Le L.C.R. est normal, ainsi que la radio du thorax.

- Le traitement est commencé le 15 mars et comporte :
  - 50 mg. de prednisone, soit 3 mg./kg. (l'enfant pèse 16 kg.,450 g.)
  - une perfusion de : oncovin 1 mg./m^2, rubidomycine 1 mg./kg.

- une injection I.R. de méthotrexate (0,5 mg./kg.)
- ampicilline.

- Le 19 mars, P... est fatigué et se plaint de douleurs abdominales, vagues, non accompagnées de troubles du transit ;

- Le 22 mars, c'est-à-dire au bout d'une semaine de traitement, on se trouve devant le problème d'une aplasie médullaire (400 G.B.) relativement bien supportée sur le plan clinique, nécessitant un contrôle hématologique quotidien.

- Le 26 mars, P... fait une angine à protéus mirabilis que l'on traite par tétracycline (0,75 g./24 h. pendant 3 jours, mais devant la persistance du syndrome infectieux, on met en route une perfusion comportant :

- 3 g. d'ampicilline par 24 heures. L'hémoculture reviendra négative.

L'épisode infectieux est rapidement jugulé et le 2 avril un deuxième myélogramme montre une moelle riche, en régénération, sans cellules anormales.

L'état général est bon, La N.F.S. montre 3.800.000 B.R. et 2.400 G.B. La kanamycine est arrêtée et seule l'ampicilline est continuée per os à la dose de 1 g.,50 par jour.

Le 5 avril la prednisone est diminuée à 45 mg./jour puis à 40 mg. par jour le 8 avril.

Le myélogramme du 10 avril montre une moelle en rémission histologique. On procède alors à la 2e perfusion de rubidomycine, oncovin, la prednisone étant donnée à la dose de 40 mg. par jour, puis sera progressivement diminuée jusqu'à la sortie de l'enfant, le 15 avril.

P... a donc reçu pendant son hospitalisation du 14 mars au 15 avril, 1.425 mg. de prednisone, la dose d'attaque étant de 3 mg./kg./jour, pendant 20 jours. Les protecteurs de la muqueuse gastrique n'ont pas été prescrits.

Il n'est survenu au cours de l'hospitalisation, ni vomissements, ni meloena. Les selles ont toujours été normales. A noter seulement la survenue de douleurs abdominales diffuses, 4 jours après le début du traitement par la prednisone et peut-être sans rapport avec celui-ci.

Le 18 avril, alors que P... est dans sa famille, il fait une varicelle banale non hémorragique. La prednisone qui était alors donnée à la dose de 5 mg. par jour, est arrêtée le 22 avril.

Le 8 mai P... est hospitalisé pour réinduction. Il pèse 18 kg.,300 et mesure 1m.,10.

A l'examen, on note un faciès cusbinoïde avec hyperpilosité. La P.L. ainsi que la moelle sont normales.

Le 12 mai, réinduction avec :

- 50 mg. de prednisone par jour (soit environ 3 mg./kg./jour), et perfusion de rubidomycine oncovin, et on diminue peu à peu la prednisone qui est donnée à la dose de 40 mg. par jour à partir du 16 mai, puis 35 mg. à partir du 17 et 30 mg. à partir du 19 mai.

La dose totale de prednisone au cours de cette 2e hospitalisation a été dee 350 mg. en 8 jours.

Aucune douleur abdominale, ni aucun vomissement n'ont été notés pendant ce séjour. Les selles étaient normales.

Le 20 mai, P... quitte le service avec un traitement d'entretien (purinéthol, méthotrexate, érythromycine) et prednisone : 4 comprimés par jour (soit 20 mg.) à arrêter progressivement en 8 jours.

La prochaine réinduction est prévue pour le mois prochain.

Le 28 mai 1969, P... est envoyé dans le service par l'hôpital de Bourges pour douleurs abdominales et vomissement :

"Depuis 48 heures, apparition de douleurs abdominales modérées mais continues et vomissements à toute tentative d'alimentation. La température est normale ; pas de selles. Hier, une angine pultacée franche et je pensais à une adénite mésentérique car l'examen local était normal. Il y avait par ailleurs un globe vésical de 450 ml. sans anomalies neurologiques.

Aujourd'hui (28 mai), le tableau reste à peu près identique avec une sensibilité plus marquée dans le flanc droit. La température est normale, l'alimentation impossible ; l'abdomen non ballonné, à peine tendu à droite ; pas de gaz ni de selles".

L'enfant est alors transféré à Trousseau.

- A l'arrivée, l'interne de garde note un bon état général un abdomen souple, qui respire normalement. La F.I.D. est souple mais gargouillante. Les orifices herniaires sont normaux. Le reste de l'examen est négatif.

L'enfant est envoyé en chirurgie où après un examen clinique, on demande une radio de l'abdomen sans préparation. Celle-ci montre "une aérocolie, un coecum plein de matières et un globe vésical". On se contente de surveiller l'enfant.

La N.F.S. montre 4.600.000 G.R. et 4.500 G.B.

Dans la matinée du 29, P... se plaint de douleur épigastrique et vomit. On note par ailleurs une selle normale, l'abdomen est souple, non douloureux. La gorge est très rouge avec des points blancs sur l'amygdale. On prescrit un traitement par propiocine (1 g.) avec 15 gouttes de pimpéran 3 fois par jour, pensant que cette angine érythémato-pultacée est à l'origine des troubles observés.

Toutefois, un transit gastro-duodénal est demandé afin d'éliminer une cause organique.

Le 30 mai, une selle normale et un vomissement le matin. L'abdomen est peu ballonné. La P.L. et le F.O. sont normaux.

Le 2 juin, les radiographies de l'estomac mettent en évidence un ulcère de la petite courbure.

"Importante accentuation du relief muqueux gastrique. Image de niche à l'angle de la petite courbure. Dilatation du duodénum.

Avant de mettre en route le traitement anti-ulcéreux on pratique un tubage gastrique qui ramène dans un premier temps du sang digéré.

Le traitement comporte :

- belladone 5 gouttes, 3 fois par jour
- oxyferriscorbone un demi flacon par jour en (I.V.)
- gel d'alumine : 3 cuillérées à café par jour.

L'état général est bon. Il n'y a pas de troubles digestifs. La N.F.S. montre 4.400.000 G.R. - 6.900 G.B. dont 44 % P.N.
la moelle est moyennement riche et ne comporte pas de cellules anormales.

Le 9 juin, on fait une réinduction sans corticothérapie et l'enfant sort le 21 juin avec un traitement comportant :

- belladone 15 gouttes par jour
- gel d'alumine 3 cuillères à café par jour
- oxyferriscorbone 1/2 ampoule en I.M. toutes les 3 semaines
- carbonate de Bi.
- purinéthol.

P... est suivi à Bourges où "dans les 15 derniers jours de juin il présente une asthénie majeure avec anorexie, douleur osseuse des membres.

Le 1er juillet il est hospitalisé dans la nuit directement par ses parents pour fièvre élevée à 39, facilement expliquée par une angine pultacée. A la N.F.S., pas de poussée blastique.

G.R. 3.800.000

G.B. 1.500 remontant en 2 jours à 8.900. Arrêt du purinéthol et méthotrexate et traitement par Ampicilline, mycostatine, vitamine C. (tout en poursuivant l'oxyferriscorbone et la belladone), et 200 cc. de sang.

La guérison est acquise en 4 jours et l'enfant a retrouvé son entrain et ses jeux. Il reprend 600 g. en 3 jours, sort le 5 juillet et poursuit l'ampicilline à domicile.

Le 6 juillet il installe une hépatite virale avec transaminases très élevées. On ne donne pas de corticoïdes, mais seulement de l'orotyl Sorbitol. L'ictère fonce peu à peu tandis que l'état général décline.

Le 21 juillet, réhospitalisation à Bourges en raison d'une brutale aggravation faisant craindre une péritonite : en effet l'enfant se plaint de douleurs abdominales vives.

A l'examen, on note un important ballonnement abdominal, une défense diffuse, une submatité mobile dans le flanc gauche. Le cliché ne montre pas de pneumo-péritoine, mais une distension colique majeure avec hépatomégalie.

Malgré aspiration et AB., l'état s'aggrave très vite avec altération de la conscience, hémorragie digestive et exitus le lendemain. "Il n'y a pas eu de vérification"

Résumé :

Il s'agit d'un garçon de 5 ans 1/2, sans passé digestif, hospitalisé pour leucose lymphoblastique et traité par prednisone à la dose de 3 mg./kg./ jour (rubidomycine et oncovin) lors du traitement d'attaque.

On découvre un ulcère gastrique de la petite courbure deux mois et demi après le début du traitement par la prednisone (à l'occasion de la survenue récente de vomissements et de douleurs abdominales. La dose totale de prednisone avait été de 1 g.,975.

L'enfant est mis à un traitement anti-ulcéreux et ne reçoit plus jamais de cortancyl.

Un mois 1/2 plus tard, survenue brutale de douleurs abdominales vives, de ballonnement important. Le cliché sans préparation ne montre pas de pneumopéritoine.

L'enfant est mis sous aspiration et AB. L'état général se détériore rapidement avec altération de la conscience, hémorragie digestive et exitus.

OBSERVATION N° II

Murielle J... âgée de 10 ans, traitée pour dermatomyosite par la prednisone depuis 4 ans 1/2, est adressée dans le service par son médecin traitant le 30.10.70 pour hématémèses abondantes et meloena.

Antécédents :

- M... est née le 1.9.1960, à terme. Son poids de naissance était de 4 kg.

Elle s'est développée normalement.

En 1965, elle a été traitée pendant un an par une primo-infection.

En 1966 : "cystite traitée" (pas d'U.I.V.).

Ses parents, frères et soeurs sont bien portants ; on ne note en particulier aucun antécédent digestif.

Le début de la maladie

Remonte à fév. 1969 : brutalement apparition de plaque érythémateuses sur les joues, considérées d'abord comme étant de nature allergique. Divers traitements, dont les corticoïdes locaux, furent essayés sans succès.

- Pendant les mois de mars et avril, les lésions s'étendent :
  - apparition de plaques érythémateuses au niveau des membres à maximum péri-articulaire ;
  - il s'y associe une asthénie et une fatigabilité musculaire importante.

Le 12 avril :

L'enfant consulte à St.-Louis, le Professeur Bolgeart, qui évoque le diagnostic de dermatomyosite et propose un traitement par le collagénan (3 comprimés par jour).

Ce produit sera rapidement remplacé par le CO_{21} (produit non commercialisé) en raison de l'apparition de "troubles digestifs" (douleur abdominales).

Le 4 mai 1969 :

L'extension des lésions cutanées est maxima et s'accompagne de fièvre, de prurit, d'oedème palpébral en lunette.

L'asthénie est intense, l'enfant a beaucoup de mal à monter les escaliers.

Après recherche de cellules de Hargrave, qui sera négative, on décide :

- de continuer le CO_{21} (2 gélules par jour)
- de commencer la prednisone à la dose de 25 mg. par jour (soit 0,8 mg./jour).

Le cortancyl entraîne une régression des signes cutanés et surtout une nette amélioration de l'état général.

Le 12 mai

La consultation du Professeur Lasfargue, la prednisone est diminuée à 20 mg. et doit être progressivement et momentanément arrêtée afin d'effectuer un bilan au cours d'une courte hospitalisation.

Le 19 mai

Murielle (8 ans 1/2) entre donc dans le service. Son poids est de 29,400 kg. pour une taille de 1,35 m.

Depuis 72 heures, c'est-à-dire 24 heures avant l'arrêt de la prednisone, l'enfant a rechuté :

- le prurit est réapparu
- les signes cutanés qui avaient régressé, réapparaissent : placards rouges violacés, parfois cyaniques ou squameux en ailes de papillons

au niveau du visage, retrouvés isolément au niveau des extrémités

- l'asthénie musculaire est intense, prédominant aux racines.

Par ailleurs l'examen clinique est normal. La dose totale de prednisone jusqu'à ce jour a été de 275 mg. pour 13 jours.

Les examens complémentaires vont confirmer le diagnostic de dermatomyosite.

- V.S. augmentée (22-38)
- aspect radiologique "d'oedème musculaire"
- enzymes musculaires augmentés :
  aldolases 10,5 mv./ml.
  C.P.K. 270 mv./ml.
- la N.F.S. montre 4.400.000 G.R.
  13 g. % d'Hb.
  Ht : 41 %
  G.B. 9.200
  plaquettes normales.
- Le cliché du thorax montre un coeur de volume normal, des poumons normaux.

Le 21 mai

- Grosse poussée fébrile à 39°4. M... se plaint de vives douleurs articulaires et abdominales accompagnées de vomissements (l'abdomen est souple.

On pense alors à un phénomène de rebond et on décide, étant donné l'état de l'enfant, de reprendre la prednisone à la dose de 25 mg./jour (soit 1 mg./kg. avec des pansements gastriques.

Le 24 mai

L'éruption semble moins intense ; l'état général est meilleur, mais M... se plaint toujours de douleurs abdominales. Il n'y a pas de vomissements, les selles sont normales (1 par jour), l'abdomen est souple, indolore à la palpation.

La prednisone est alors augmentée à 35 mg. par jour.

Le 25 mai

M... sort. La prednisone doit être baissée progressivement à 25 mg.

En août 1969

Poussée traduite par la réapparition d'éléments cutanés, sans signes généraux.

La prednisone de 30 mg. est augmentée à 40 mg. par jour (Montpellier) pendant 8 jours puis remise à 30 mg. par jour.

Le 8.9.69

M... est adressée en urgence en chirurgie par son médecin traitant pour syndrome abdominal douloureux (la prednisone est toujours donnée à la dose de 25 mg./jour).

Dans la nuit du 7 septembre à 4 heures du matin, survenue de douleurs lombaires à gauche, irradiant vers l'hypochondre gauche. Ce syndrome douloureux s'accompagne de petits vomissements glaireux. L'enfant va à la selle, urine normalement et s'endort.

Le lendemain, l'enfant va bien quand vers midi, les douleurs reprennent sans rémission, accompagnées de diarrhée et de vomissements. L'enfant est hospitalisée en chirurgie. Un abdomen sans préparation est aussitôt demandé et se montre normal. L'examen clinique est négatif.

Les examens complémentaires entrepris avant d'instituer un traitement par l'A.B. (ampicilline 1,50 g. par jour) sont tous normaux (examen cytobactériologique des urines, H.L.M., bilan phospho-calcique, U.I.V.).

La N.F.S. montre : 4.570.000 G.R.
17.500 G.B. dont 94 % P.N.
Hb. = 14,8 g.
Ht. = 46 %

La prednisone est alors augmentée à 30 mg. par jour ce qui entraîne une régression complète des douleurs abdominales et des douleurs musculaires.

L'enfant sort le 11.9.69 avec 30 mg. de prednisone et sera suivie à la consultation. Les stéroïdes seront progressivement diminués.

En décembre 1969 (à la consultation)

L'état général est bon ; pas de fièvre, pas de gêne motrice. L'enfant prend 15 mg. de prednisone par jour. La V.S., les enzymes musculaires sont normaux, mais l'électromyogramme met en évidence des "potentiels déchiquetés du myosite".

Par ailleurs, apparition de gros signes d'intoxication cortisonique.

- faciès cushinoïde, P = 38,500
- H.T.A. modéré
- ostéoporose vertébrale importante.

On décide alors de passer à une corticothérapie discontinue, 15 mg. tous les deux jours, et d'adjoindre 3 comprimés de chlorambucil, vitamine D. et calcium.

En janvier 1970

La fièvre reprend, de même que les douleurs et la faiblesse musculaire.

On arrête le chlorambucil et on reprend, la corticothérapie continue.

En avril 1970

Découverte d'une hypertrophie thymique lors d'une radio systématique.

En juin 70

La N.F.S. faite à la consultation montre :

4.570.000 G.R.
7.500 G.B.
275.000 plaquettes
15,8 g. % d'Hb.

L'hématocrite est à 47 %.

Le 2 juillet 70

Murielle se plaint de douleurs lombaires intenses. La radiographie de la colonne vertébrale met en évidence une ostéoporose cortisonique importante avec tassement vertébral D_8 et D_{12}.

On décide de diminuer la prednisone (30 mg.) à 20 mg. par jour progressivement et d'adjoindre des anabolisants, on continue calcium porte, vitamine D. On ajoute phosphore et pansements gastriques, 2 sachets par jour (à prendre en cas de douleur épigastrique).

Le 28 septembre 1970

L'enfant est hospitalisée dans le service pour bilan. L'état clinique est dominé par un aspect cushinoïde impressionnant. La prednisone n'a pu être diminué car les manifestations cliniques sont réapparues au mois d'août : faiblesse musculaire, douleurs musculaires, éruption cutanée.

- La radio du rachis montre que tassement vertébral D_8 D_{12} s'est accentuée de façon importante, expliquant les douleurs lombaires.

- le gros thymus persiste mais n'a pas augmenté de volume,
- la V.S. est à 10 - 27.
- Par ailleurs, il n'existe aucun signe cardiaque ou immunologique indiquant une généralisation viscérale de la collagénose.
- la N.F.S. : 4.600.000 G.R.
  10.700 G.B.
  15,60 g. % Hb.
  270.000 plaquettes.

l'hématocrite est à 49 %.

On décide de :

- continuer la corticothérapie (30 mg.)
- de commencer l'Immurel (3 comprimés/jour)

qui permettra peut-être de diminuer la prednisone. L'enfant sera maintenue au lit.

Le 20 octobre

Murielle fait un épisode douloureux abdominal baptisé en ville "colique néphrétique" : (pas d'U.I.V.)

8 jours plus tard, le 29 octobre dans l'après-midi, elle se plaint de "gastralgies", suivies le soir d'un meloena

Le lendemain 30 octobre, à 2 heures du matin, l'enfant est réveillée par une douleur épigastrique intense, suivie 1/4 d'heure plus tard d'une hématémèse abondante puis d'un meloena.

Elle est alors adressée par son médecin dans le service de chirurgie du Professeur CHIGOT à Trousseau, dans l'après-midi

A l'entrée, on note : la survenue de nouvelles hématémèses (3) de sang noir (60 cc.)

le pouls est à 140
la T.A. 9/7
la T° 38° - P. = 44 kg.

- L'enfant est très pâle ; l'abdomen est souple, légèrement sensible. L'aspect cushinoïde est impressionnant.

- On met aussitôt en route une aspiration gastrique continue.

Le 31 octobre : le traitement symptomatique comporte :

- perfusion de glucosé + A.B. (péni-coli) avec hydrocortisone en I.V. (50 mg. à 6 h. 8h. 10 h.)
- sang : 2 fois 400 cc.

La N.F.S. (à 5 h.) montre :

4.000.000 G.R.
10.500 G.B.
l'hématocrite est à 38 %
les protides sanguins 48 g./l.

Le même jour devant la répétition des hémorragies, l'enfant est transférée à l'hôpital St. Antoine dans le service du Professeur LOYGUE pour y subir une réfrigération gastrique, (164).

- A l'hôpital St.-Antoine, on commence la réfrigération gastrique le même jour. Le traitement symptomatique comporte :

- culot globulaire à la demande
- A.B. à large spectre
- pansements gastriques

toutes les 6 heures
- oxyferriscorbone I.V., ampoule
- hydrocortisone 50 mg. I.V.
- hémocaprol 2 ampoules I.V.
- atropine : 1/4 mg. I.V.
- calmants théraline - gardénal.

L'enfant reçoit par la bouche, en plus du phosphalugel, du lait écrémé glacé.

La N.F.S. montre 3.100.000 G.R.
2.200 G.B.
un hématocrite à 29 %.

Le 1.11

Le traitement est identique.
La N.F.S. 4.360.000 G.R.
6.600 G.B.
un hématocrite à 42 %.

Le 2.11

Toujours sous le même traitement, les vomissements deviennent bilieux. L'hémorragie semble donc avoir cessé :

l'hématocrite est à 44 % : G.R. 4.700.000
G.B. 19.000

Dans la nuit survient une hématémèse (80 cc.)

Le 3.11

Hématocrite : 45 %
G.R. : 4.630.000
G.B. : 14.600
l'hydrocortisone est diminuée à 150 mg. par jour (3 x 50 mg. I.V.)

Le 3 et le 4 les vomissements s'espacent, sont de couleur marron foncé.

le 5.11

La sonde de réfrigération est retirée à 12 heures, à 23 heures : l'hémorragie reprend (hématémèse de 400 cc.) provoquant une chute tensionnelle nécessitant une transfusion.

Le 6.11

- La sonde de réfrigération est remise en place, le traitement symptomatique est toujours le même, mais ne comportant que 100 mg. (25 mg./4) d'hydrocortisone par 24 heures.

- La radio d'estomac demandée en urgence le matin est difficile à interpréter étant donnée la présence de caillots donnant des images trompeuses, une image d'addition sur la grande courbure a retenu l'attention un moment, mais elle n'est pas retrouvée sur tous les clichés. Le bulbe et le cadre duodénal sont normaux, (l'enfant a fait deux hématémèses sur la table d'examen).

Le 7.11

Murielle a passé une nuit très agitée : succession d'hématémèses et de méloena avec une douleur précise au niveau de l'ombilic. La palpation de l'abdomen montre un ventre souple, légèrement ballonné.

L'hydrocortisone est maintenue à 100 mg./jour.

Le 8.11

Dans la nuit du 7 au 8, survenue d'une douleur sous-ombilicale droite nécessitant une radio de l'abdomen sans préparation. Celle-ci montre l'absence de pneumo-péritoine.

Dans la journée, le pouls et la T.A. se maintiennent, les vomissements se tarissent.

A 18 heures, brutalement, Murielle fait une chute tensionnelle importante, une hématémèse brutale et décède par "syncope bleue avec arrêt cardiaque" :

Il n'a pas été pratiqué de vérification.

Résumé :

Il s'agit d'une fillette de 10 ans, traitée depuis un an et demi par la prednisone (environ 1 mg./kg./jour) pour une dermatomyosite.

Six mois après le début du traitement apparaissent des signes d'imprégnation cortisonique dont une ostéoporose vertébrale importante qui, en dépit d'un traitement symptomatique, va s'aggraver rapidement.

On essaie de remplacer la prednisone par les immuno-suppresseurs (chlorambucil Imuran) mais cette tentative échoue à deux reprise, la corticothérapie discontinue entraîne une rechute de la maladie.

Brusquement, après un an et demi de traitement, surviennent des hématémèses abondantes et répétées, imposant, compte tenu du mauvais état général de l'enfant une réfrigération gastrique. Les hémorragies cessent. La sonde est retirée le 6e jour puis remise en place le 7e en raison de la reprise des hématémèses.

- Une radiographie gastro-duodénale faite le 7e jour en urgence est difficile à interpréter en raison des nombreux caillots sanguins.

- A partir de ce jour, les hémorragies se succèdent, une douleur sous-ombilicale tenace et intense fait pratiquer un abdomen sans préparation qui montre l'absence de pneumopéritoine.

Le 9e jour, l'enfant fait brusquement une chute tensionnelle, une hématémèse brutale et décède par syncope bleue avec arrêt cardiaque.

Il n'a pas été pratiqué de vérification.

N.B. : L'hydrocortisone a été prescrite à la dose de 200 mg./24 heures dès le début des accidents hémorragiques (à la place du prednisone et diminué progressivement à 150 mg./24 heures, le 4e jour, 100 mg./24 h. le 7e jour et maintenue à cette dose jusqu'au 9e jour.

OBSERVATION N° III

Patrick L... âgé de 8 ans, est hospitalisé à Aurillac le 3 juillet 1969 à la demande de son médecin traitant pour syndrome méningé.

Dans les antécédents de l'enfant, on ne note rien de particulier. Ses parents, ainsi que ses frères et soeurs sont bien portants. (Aucune notion d'antécédents digestifs n'est notée).

La P.L. va montrer qu'il s'agit d'une méningite lymphocytaire qui sera traitée par chloramphénicol sulfamides.

L'enfant sort guéri le 13 mai 1969 sans aucun traitement.

Le 5 juin 1969, P... est réhospitalisé pour un purpura rhumatoïde à son début :

- ecchymoses sur les pieds et les jambes
- arthralgies fugaces
- douleurs abdominales
- hématurie microscopique

En attendant le résultat des examens complémentaires, P... est au lit et reçoit 2 millions de pénicilline par jour.

En 8 jours, l'état de l'enfant s'aggrave et en raison de l'installation d'un syndrome néphrotique typique, de la survenue d'une nouvelle poussée de purpura et devant la violence des douleurs abdominales, on commence un traitement par la prednisone à la dose de 40 mg. par jour, (soit 1,5 mg./kg./jour).

Ce traitement devra être rapidement interrompu 8 jours plus tard devant l'apparition de convulsions généralisées et d'H.T.A. (T.A. : 15/11). Le L.C.R. était normal ainsi que le F.O. (la dose totale de prednisone a été de 320 mg. pour une durée de 8 jours).

Les examens biologiques objectivent une anémie normochrome notable (fièvre : 2.750.000 Hb. 8,40 g. %, Ht. 28 %, 23.000 G.B., plaquettes 290.000), un syndrome néphrotique sévère :

- albuminurie 2,8 g./l. (2,12 g./24 heures,
- protides 45 g./l.

Une hématurie microscopique, la crase sanguine est normale.

L'enfant est mis à un traitement AB. (tétracyclines).

Dans les jours qui suivent, P... est fatigué, pâle les oedèmes sont importants ; la diurèse correcte.

Le 4 juillet, survenue d'un meloena. Les douleurs abdominales persistent, variables d'un moment à l'autre de la journée, mais souvent violentes. Un lavement baryté aussitôt demandé est normal.

Deux éléments dominent alors le tableau clinique et inquiègent : ce sont :

- l'altération de l'état général : P... est fatigué, dénutri, anémié,
- le syndrome digestif :

  survenue d'un meloena, persistance de violentes crises douloureuses abdominales

et biologiquement, la sévérité de l'atteinte rénale l'urée sanguine est normale.

Aussi décide-t-on de faire :

- dans un premier temps : un traitement plus symptomatique visant à :
  - rétablir l'état général
    - transfusion de sang
    - perfusion d'albumine
  - diminuer le risque d'hémorragie digestives
    - gels d'alumine
    - hémocaprol
    - antispasmodiques
- dans un 2e temps un traitement étiologique comportant un immunodépresseur plutôt que la corticothérapie puisque celle-ci avait été inefficace.

Sous l'influence de ce traitement, l'état général s'améliore un peu, l'enfant est moins fatigué, les douleurs abdominales sont moins violentes, (la recherche de cellules de Hargraves revient négative).

Cette amélioration sera malheureusement de courte durée et à partir du 15 juillet on note :

1 - Une nouvelle aggravation du syndrome néphrotique

2 - L'apparition d'une diarrhée sanglante.

P... est fatigué, mange peu, vomit et se plaint de douleurs abdominales violentes.

L'abdomen est plat, douloureux à la palpation, on craint alors la survenue d'une complication digestive de purpura rhumatoïde (invagination) et on demande un transit du grêle qui montre seulement une dilatation du jéjunum où flocule la baryte

3 - l'apparition d'une insuffisance rénale :

urée sanguine : 0,90 g./l.

hypokaliémie 2,5 mg./litre.

Se pose alors le problème du traitement on décide alors de :

- continuer la réanimation :

réhydratation

transfusions

contrôle ionique

- traiter la maladie et ses complications :

  - pour les troubles digestifs :

atropine

pansements gastriques

carbonate de Bismuth

régime anti-diarrhéique

sulfamides intestinaux

arrêt des cyclines remplacé par ampicilline.

  - le syndrome néphrotique :

chlorambucil 1 comprimé par jour.

La prednisone est reprise à la dose de 10 mg./jour à titre uniquement orexogène et afin de soutenir l'état général qui est alors très inquiétant (fatigue, adynamie, anorexie).

- Le 19 juillet : vomissements, diarrhée sanglante hématurie, l'enfant est pâle, l'abdomen est souple, légèrement sensible, la N.F.S. montre :

3.400.000 G.R.
Ht. : 29 %
G.B. 20.800

- Après une amélioration transitoire, survenue le 23.7. de la première hématémèse qui fait arrêter aussitôt prednisone et chlorambucil (l'hémocoprol avait été arrêté la veille).

L'hématocrite demandé en urgence est à 18 %
la N.F.S. montre 2.100.000 G.R.

L'enfant reçoit 1,300 l. de sang pour 24 heures, et l'hématocrite n'est alors que de 23 %.

L'abdomen est souple, indolore. Les selles sont moulées.

- Sous l'influence des transfusions, l'anémie se répare peu à peu malgré la persistance de petits rejets de sang digéré. Les douleurs abdominales disparaissent, l'hématocrite est à 48 %, le 25 juillet.

Le 26, nouvelle hématémèse (25 cc.) et surtout :

- aggravation du syndrome néphrotique avec apparition d'un syndrome oedémateux considérable, une albuminurie massive (16 g./l. soit 5,6 g./24 heures),
- aggravation de l'insuffisance rénale :

urée sanguine 1,95 g./l.
urée urinaire 3,8 g./24 heures
diurèse 350 cc./24 heures.

- Le 27 hématémèse de 150 cc. environ, pas de meloena, l'état général est très altéré, le syndrome oedémateux se généralise avec ascite, épanchement pleural gauche dont la ponction ramène 300 cc. de liquide citrin stérile. L'enfant est traité par ampicilline, l'hématocrite demandé en urgence est à 18 %.

Dans la nuit du 28 au 29, nouvelle hématémèse, l'urée sanguine est à 2,60 g.

Devant une légère amélioration (transitoire) de l'état général on peut pratiquer un transit gastro-duodénal : qui met en évidence "une niche à la partie inférieure du canal pylorique. L'autre est toujours mal dessinée le bulbe duodénal est normal.

A 15 heures, survenue d'une hématémèse très importante entraînant une anémie aiguë, on transfuse immédiatement deux flacons de culot globulaire.

Le Docteur LEVY, appelé en consultation pense qu'une réfrigération gastrique est alors indiquée et P... est transféré dans le service du Professeur LOYGUE à l'hôpital Rotchild.

La réfrigération gastrique est commencée. Le 29.7. et sera maintenue jusqu'au 2 août.

L'effet est spectaculaire, l'hémorragie cèdant au bout de quelques heures et ne se reproduit plus ultérieurement alors que l'enfant reçoit 100 mg. d'hydrocortisone I.V.

Si le problème hémorragique est vite règlé, 2 autres problèmes vont se poser à partir du 1er août

- la persistance d'oedèmes considérables généralisés avec diurèse paradoxalement conservée (1,400 l./24 heures),
- la survenue de crise convulsive généralisée :

le F.O. est normal
il n'y a pas d'hyponatrémie
pas de signes méningés
pas d'H.T.A.

On pense à la possibilité d'un oedème cérébral malgré l'absence d'H.T.A. franche (12) et on réduit de moitié les apports hydriques. Les convulsions sont calmées par le valium I.M.

Le 2 août :

l'enfant va mieux ne convulse plus, commence à s'alimenter, on enlève la sonde de réfrigération.

En fin de soirée, reprise des convulsions, poussée fébrile à 39°. Se

pose alors le problème d'une infection chez cet enfant dénutri, hypoprotidémique et porteur d'un cathéter dans la sous-clavière droite.

Les hémorragies digestives n'ayant pas repris, l'enfant est transféré dans le service du Professeur LAPLANE.

- Le 3 août

Syndrome oedémateux considérable, généralisé (avec ascite, matité des 2 bases),

La T.A. est à 14,5/g.

L'enfant est obnubilé et en cours d'examen survenu d'une crise convulsive.

On commence un traitement par :

- aldactone
- restriction hydrique sodée

On continue :

- ampicilline
- atropine
- oxyferriscorbone
- hydrocortisone 100 mg. par jour en I.V.

Lait écrémé désodé.

- Le 4 août

On assiste à la reprise du syndrome oedémateux mais aussi à la reprise des crises convulsives avec à l'E.E.G. : "ondes lentes, pointes ondes se succèdant de manière permanente et traduisant un état de mal".

Le F.O. est normal. Il n'y a pas de troubles électrolytiques majeurs. La survenue de 2 méloena pose le problème d'une éventuelle reprise hémorragique mais une selle normale rassure.

Le cathéter est enlevé ce même jour (un prélèvement mettra en évidence ultérieurement un staphylocoque pathogène).

- Dans les jours qui suivent, pas de meloena ni d'hématémèse.
- La N.F.S. montre : 2.610.000 G.R.
  26.400 G.B. dont 9.490 PN.
  235.000 plaquettes,

L'Hématocrite est à 24 %.

On transfuse un culot globulaire. L'enfant est conscient, ne convulse plus.

Le 6.8

Les oedèmes sont toujours très importants, dans l'après-midi P... est agité, l'abdomen est ballonné, mais pas de troubles digestifs.

Le 7.8

Etat de mal convulsif, qui sera contrôlé par valium et chloral I.V. La P.L. est normale.

Le 8.8

Les convulsions reprennent, le F.O. montre un oedème unilatéral droit. La N.F.S. montre : 3.200.000 G.R.

23.000 G.B.

l'hématocrite est à 30 %.

Le problème des hémorragies gastriques ne s'est pas reposé comme en témoignent la remontée de l'hématocrite et des globules rouges, quand, le 10 août en début d'après-midi, l'interne de garde est appelé en urgence pour la survenue brutale d'une pâleur intense. L'enfant est dans le coma.
Le pouls est à 110, la T.A. à 10 max. l'hématocrite fait en fin de matinée, revient à 18 %.

Brusquement, le pouls devient imperceptible et l'enfant décède malgré la tentative de réanimation cardiaque et bouche à bouche.

Lors du massage cardiaque, l'interne perçoit un "bruit de liquide intra-abdominal

---

Autopsie (Docteur FONTAINE)

- Ascite de liquide clair 250 cc.
- estomac et grêle remplis de sang noirâtre.

- L'estomac

Vaste exulcération pré-pylorique le long de la petite courbure (environ 5 x 3 cm.), avec à sa partie supérieure, un petit ulcère arrondi, (environ 5 mm. de diamètre), intéressant toute l'épaisseur de la paroi gastrique (on ne voit que le péritoine en arrière) siègeant sur le versant postérieur de la petite courbure à environ 4 à 5 cm. du pylore.

- Pas de lésions intestinales visibles.

Conclusion : ulcère gastrique en voie de perforation.

Résumé de l'observation III

Il s'agit d'un garçon de 8 ans hospitalisé pour purpura rhumatoïde qui rapidement va se compliquer de syndrome néphrotique et douleurs abdominales. Un traitement par la prednisone est institué à la dose de 1 mg.,5/kg./jour, mais devra être interrompu 8 jours plus tard devant l'apparition de convulsion et d'H.T.A.

- Rapidement l'état général s'altère, le syndrome néphrotique s'aggrave, tandis que surviennent diarrhée et meloena. Un lavement baryté montre qu'il n'y a pas d'invagination intestinale.

Dans un second temps, un mois et demi après le début de l'hospitalisation, survenue de la première hématémèse (l'enfant avait été remis à la prednisone, 10 mg. par jour depuis 5 jours en raison de l'altération de l'état général). Les hématémèses vont se répéter jusqu'à entraîner une anémie aiguë, malgré des transfusions de sang.

Un transit gastro-oesophagien met en évidence un ulcère gastrique pré-pylorique.

L'enfant subit alors une réfrigération gastrique qui va en quelques heures contrôler les hémorragies.

Malheureusement, secondairement, s'installent un syndrome oedémateux majeur, un syndrome infectieux et des convulsions. Les hémorragies n'ont pas repris quand brusquement, 18 jours après la réfrigération l'enfant fait un collapsus et décède.

L'autopsie met en évidence une vaste exulcération gastrique en voie de perforation, et une quantité abondante de sang dans l'estomac et le grêle. L'enfant a reçu depuis le début de son hospitalisation qui a duré à peine deux mois 1/2 :

- prednisone 1,5 mg./kg./j. pendant 8 jours en début d'hospitalisation soit 320 mg.
- prednisone : 10 mg./jour pendant 5 jours juste avant la première hématémèse
- hydrocortisone I.V. : 100 mg. par jour à partir du 1er jour de réfrigération gastrique et pendant 10 jours.

OBSERVATION N° IV

Patrick R...

P... âgé de 10 ans 1/2 entre dans le service le 6 mai 1964 pour purpura ecchymotique révélé à l'âge de 7 ans à l'occasion d'un traumatisme de la voie publique.

- L'enfant est le 3e d'une fratrie de 3.
- La naissance, le développement staturo-pondéral et psychomoteur ont été normaux.
- Dans les antécédents, on note seulement une varicelle.

Les parents sont bien portants (le père a seulement fait de nombreuses épistaxis pendant l'enfance.

Le début de la maladie remonte à 4 ans (P... avait alors 6 ans 1/2). C'est à ce moment que la mère a remarqué que P... présentant des hématomes au moindre choc et de fréquents épistaxis. Par contre lors des coupures, le temps de saignement n'est pas allongé ; il n'y a pas de gingivorragies ni d'hématémèses, de rectorragies ou de moeloena.

A l'entrée dans le service en mai 64, P... 10 ans. Son poids est de 42,400 kg. pour une taille de 1,40 m. L'état général est bon ; l'examen clinique met en évidence un purpura pétéchial et ecchymotique, des hématomes d'âge différents.

L'examen de laboratoire objectivant une thrombopénie importante (20.000 plaquettes), une irrétractibilité du caillot et une consommation de la prothrombine nulle La T.S. est à 7° ; le signe du lacet positif.

Un bilan immunologique des plaquettes se révèle négatif.

Le diagnostic de purpura thrombopénique est porté, et on commence le traitement par la prednisone, le 28 mai à la dose de 50 mg. par jour (soit 1,17 mg./jour), dose maintenue pendant 8 jours, en même temps que la prednisone, on prescrit du potassium, un régime sans sel, (mais pas de pansements gastriques).

L'enfant retourne dans sa famille et sera régulièrement suivi à la consultation.

Le 4 juin 1964, l'état général est bon, on ne note pas de nouvelles ecchymoses depuis une semaine. La T.A. est à 12/6 ; les plaquettes à 68.000 ; le caillot est très bien rétractile après 24 heures.

L'enfant par contre se plaint de "brûlures gastriques" mal systématisées pour lesquelles on prescrit des pansements gastriques à la dose de deux cuillérées à café à chaque repas pendant 15 jours.

La prednisone est diminuée à 40 mg./jour.

Le 18 juin : l'amélioration clinique se poursuit, les douleurs gastriques ont disparu, les plaquettes sont à 52.000 ; la rétractibilité du caillot est normale.

La prednisone est maintenue à 40 mg./jour.

P... continue à revenir régulièrement à la consultation. Les plaquettes ne dépassent pas 60.000 mais l'amélioration clinique se maintient.

Le 17 juillet

P... ne prend plus que 30 mg. par jour de prednisone (le phosphalugel est arrêté) et à partir du 1er août on diminue la dose à 25 mg. par jour pour arriver à 10 mg. par jour au début du mois de septembre, date à laquelle l'enfant est revu à la consultation.

On note alors une prise de poids de 3,700 kg. en un mois, une obésité cushinoïde nette.

Les plaquettes sont retombées à 18.000 (sans qu'il y ait de syndrome hémorragique). On décide alors de poursuivre le traitement par la prednisone à la dose de 10 mg. par jour.

Le 22 octobre, une 2e hospitalisation est décidée pour bilan et essai de suppression de la prednisone, l'état général est bon. On note un faciès cushinoïde, quelques ecchymoses et de nombreuses pétéchies au niveau des membres supérieurs,

- les plaquettes sont à 20.000
- la T.A. à 12/7
- la prednisone est diminuée progressivement et arrêtée le 30 octobre.

P... a donc reçu en 5 mois 3.380 mg. de prednisone (avec 6 c.-àc. de phosphalugel par jour pendant 15 jours en début de traitement).

Une étude isotopique des plaquettes montre une durée de vie raccourcie (1 j.) et une séquestration hépatosplénique.

P... quitte le service le 31 octobre 1964 sans traitement corticoïde et seulement vitamine C. et citro-flavonoïdes.

Jusqu'en novembre 1965, l'enfant est revu régulièrement à la consultation. L'état clinique reste stationnaire, avec de temps à autre quelques poussées de pétéchies et d'ecchymoses. Les plaquettes restent aux alentours de 10.000 ; on ne note pendant cette période, ni syndrome hémorragique, ni troubles digestifs. Le traitement par les citro-flovonoïdes est poursuivi.

P... ne sera revu qu'en février 1968 (après convocation). Son état est très amélioré. La N.F.S. montre 4.700.000 G.R., 13.400 G.B., 195.000 plaquettes.

Le purpura thrombopénique a donc guéri spontanément mais pour une durée imprévisible.

Tout allait donc bien, lorsque vers la fin du mois de décembre 1968, la mère de P... remarque que depuis quelques jours son enfant est pâle, sans entrain.

Le 29 déc., survenue d'un meloena suivi le lendemain d'une hématémèse à la suite de la quelle P... fait un malaise d'allure lipothymique.

L'enfant est alors vu par un cardiologue de ville qui note une pâleur importante, un pouls à 120. L'auscultation cardiaque est normale. Il n'y a

pas eu de meloena ce même jour.

L'enfant est donc hospitalisé dans le service le 31 déc. en début d'après-midi, à la demande du cardiologue.

P... est pâle, a très soif et présente des sueurs profuses. Le pouls est à 80, la T.A. à 11-4. On ne note ni purpura, ni ecchymoses.

L'abdomen est souple, indolore.

- la N.F.S. faite en urgence montre : 3.900.000 G.R.
  10,5 g. d'Hb.
  16.800 G.B.
  dont 78 % P.N.

avec un hématocrite à 23 % seulement.

On transfuse alors 500 cc. de sang, et le phosphalugel est prescrit à la dose de 3 sachets par jour.

Le 1er janvier 1969 la T° est à 37°. L'hématocrite à 22 %
l'Hb. 8 g. %
les plaquettes à 62.000.

On ne note ni meloena, ni vomissements. L'hypochromie montre bien que le malade saignait depuis longtemps.

Le 3 janvier, il existe toujours une pâleur notable, sans purpura cutanéo-muqueux, ni saignement extériorisé.

L'enfant n'accuse aucune douleur ; l'abdomen est toujours souple. Pas de selles depuis l'entrée.

L'hématocrite reste à 25 % malgré deux transfusions de 500 cc. de sang, chiffre contrastant avec le nombre de G.R. qui n'est jamais descendu au-dessous de 3.600.000.

La conclusion est que le saignement n'est pas en rapport avec le purpura thrombopénique puisque le taux des plaquettes au moment de l'accident était de 75.000, et l'on cherche alors une cause digestive organique.

Un transit gastro-oesophagien fait le même jour montre un oesophage et un estomac sans lésions visibles. Par contre, une niche centro-bulbaire est mise en évidence sous compression, le soir, P... fait un meloena.

Le traitement anti-ulcéreux est entrepris aussitôt et comporte :

- 1/4 mg. d'atropine par jour en I.V.
- 4 sachets de phosphalugel/jour
- 500 mg. de vit. C. I.V.

Lorsqu'on interroge P... il dit avoir eu "de temps en temps des douleurs gastriques" dont on n'arrive à préciser aucun caractère. Il semble seulement que ces douleurs n'aient pas été calmées par les repas.

Le 14 janvier P... quitte le service avec un traitement comportant :

- pansements gastriques, 4 sachets par jour
- vitamine C. : 500 mg./jour en I.V.
- librium 10 mg./jour
- atropine : 1/4 mg. en I.V. toutes les semaines.

L'état général est bon. P... n'a pas présenté de troubles digestifs depuis le début du traitement anti-ulcéreux. Il n'existe pas de terrain anxieux particulier chez cet enfant. Le Q.I.V. est de 90 ; le Q.I.P. 114. Les plaquettes sont à 69.000.

Le 4 fév. 1969, P... suit régulièrement son traitement. Il va bien, ne se plaint d'aucun trouble digestif. L'enfant est mis à 10 g. de Bicarbonate de Bismuth par jour 3 x 15 gouttes de teinture de belladone par jour.

Le 9 mars, l'état général est excellent, le traitement anti-ulcéreux est arrêté.

Le 14 mars, la radio montre "un épaississement des plis gastrique et duodénaux avec un bulbe un peu agrandi mais sans image de niche ulcéreuse".

Les clichés du 16 septembre confirment la guérison clinique : "il n'existe ni image d'ulcère, ni déformation du bulbe.

Résumé de l'observation n° 1I

C'est l'observation d'un garçon de 10 ans hospitalisé pour purpura thrombopénique révélé à l'âge de 7 ans.

Un traitement par la prednisone est entrepris à la dose de 50 mg./jour (soit un peu plus de 1 mg./kg./jour) pendant 8 jours, puis diminue progressivement. La dose totale a été de 3.380 mg. pour une période de 5 mois.

4 ans plus tard, alors que l'enfant allait bien, survenue brutale d'un méloena, suivi d'une hématémèse et d'un malaise d'allure lipothymique.

L'enfant est hospitalisé et un transit gastro-oesophagien met en évidence un ulcère centro-bulbaire.

La guérison clinique et radiologique a été rapidement obtenue après traitement médical anti-ulcéreux.

ETIOLOGIE

I - LA FREQUENCE GENERALE

- Chez l'adulte, bien que variant considérablement suivant les auteurs, on peut fixer à environ 5 % le nombre des accidents digestifs dus à la corticothérapie.

- Chez l'enfant, la fréquence de ces accidents pourrait être établie par comparaison des différentes statistiques publiées. En fait, elle est extrêmement difficile à préciser étant donné que l'on ignore à la fois le nombre (très important) de sujets traités par les corticoïdes et celui exact des accidents digestifs (certainement plus pas tous publiés).

On est réduit à l'analyse des statistiques fort disparates, pas toujours comparables entre elles ni par leur importance pas plus que par leur résultat, la nature des maladies traitées, les modalités du traitement (doses, durée, type de médicament).

D'autre part, dans bon nombre d'observations, le type de "l'accident digestif" n'est pas précisé.

- Dès 1957, GOOD-VERNIER et SMITH,(52) étudiant 340 enfants soumis à la corticothérapie, rapportent 7 cas de complications digestives dont deux perforations d'ulcère (soit 0,6 %).

BEAU et NEIMANN en 1960(7) reprenant les publications de la littérature, retrouvent 20 cas d'accidents digestifs dont 9 ulcères gastro-duodénaux (soit presque la moitié de ces accidents).

Depuis cette date, nous avons retrouvé 48 cas d'ulcères gastro-duodénaux et des enfants soumis à la corticothérapie, ulcères affirmés, soit par la radiologie, soit au cours de l'intervention chirurgicale, soit à l'autopsie.

Nous éliminons volontairement les "hémorragies digestives" dont la cause n'est pas précisée. Ces cas sont colligés dans les tableaux ci-contre :

En tenant compte de la prescription actuellement courante et habituelle de la corticothérapie, il semble certain que la morbidité digestive est plus rare chez l'enfant que chez l'adulte.

Pourtant, l'emploi quasi systématique des contrôles radiologiques de l'estomac chez les enfants devant être soumis à une corticothérapie de longue durée, ferait probablement augmenter le nombre de ces ulcères gastro-duodénaux car un certain nombre d'entre eux passent inaperçus et guérit à l'arrêt du traitement stéroïdien.

- Certains auteurs signalent la rareté des accidents digestifs de la corticothérapie.

- C'est ainsi que J. MARIE (76) ne signale aucun accident chez 200 nourrissons hospitalisés pour toxicose traités par cortisone à des doses de 25 à 75 mg. pour 24 à 72 heures.

- WEILL (103) "n'a jamais constaté chez l'enfant d'accidents digestifs au cours de cures "souvent intenses" (1 à 1,5 mg./kg.) mais poursuivi seulement pendant plusieurs semaines, alors que les accidents métaboliques semblent plus fréquents que chez l'adulte.

- GIRAUD, (50) sur 120 enfants soumis à la corticothérapie pendant plus d'un mois (dont 20 pendant plusieurs semestres), avec des doses moyennes de 1 à 2 mg./kg. de delta-cortisone confirme "la classique rareté des accidents digestifs".

- BERHEIM, (12) sur 13.500 enfants hospitalisés dans un service de pédiatrie générale (de 1951 à 1958) note 36 accidents thérapeutiques dont 3 dus à la corticothérapie (mais pas de complication digestive).

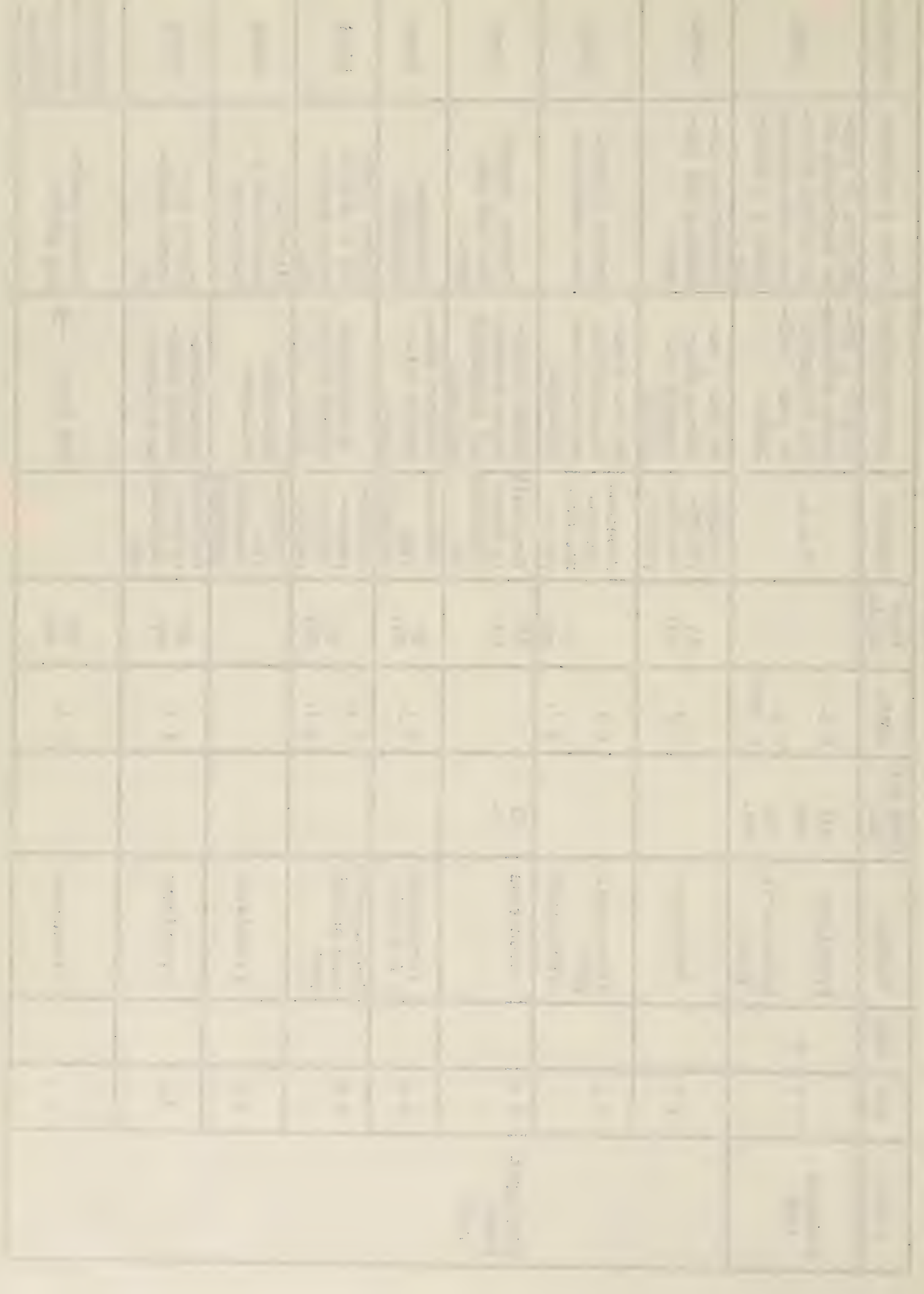
- GERBEAUX, (48) ne rapporte aucun "accident digestif grave" chez 733 enfants traités (pour une tuberculose initiale compliquée) par prednisone à fortes doses (1 à 2 mg./kg./j. pendant 3 semaines puis on diminue les doses et le traitement est arrêté au bout de 3 mois).

Auteur	Age	Sexe	Hormone	Dose par jour	Durée	Dose totale	Maladie	Symptomatologie	Type d'accident	Evolution
BUSBY 1952	12 a	M.	Cortisone A.C.T.H. *	100 mg. puis 50 mg.	10 j. 14 j.		R.A.A.	3e semaine hématémèse	Rx ⟶ ulcère térébrant du pylore	Guérison de l'ulcère
CATHALA 1953	9 a	M.	Cortisone	10 mg.	1 j.		toxicose	Aucune symptomatologie digestive	Perforation de la grosse tubérosité gastrique	Décès
BOLLET 1955	16 a	M.	Prednisone prednisolone			3 g.	P.C.E.		Ulcère duodénal	Guérison après traitement médical corticothérapie poursuivie
FONTAN 1955	10 a	M.	Cortisone	150 mg.	10 j.		R.A.A.	10e jour : brutalement, tableau de péritonite	Intervention perforation lenticulaire duodénale	Guérison après suture
GOOD SMITH 1957	2 a	M.	Métacortisone	75 mg.	10 j.		Syndrome néphrotique	Hémorragie gastro-intestinale		Guérison
	2 a	M.	Métacortisone	75 mg.	10 j.		Syndrome néphrotique	Hématémèse massive et meloena		Guérison
	11 a	M.	Cortisone	160 à 250 mg.	120 j.		P.A.N.	Hémorragies massives	Ulcère peptique avec perforation de l'artère splénique	Décès
	13 a	M.	A.C.T.H.	85 mg.	15 j.		Syndrome néphrotique	Péritonite asymptomatique	Ulcère peptique perforé	Décès

Auteur	Age	Sexe	Hormone	Dose par jour	Durée	Dose totale	Maladie	Symptomatologie	Type d'accident	Evolution
CATHALA POLONOVSKI 1958	14 a	M.	Prednisone Hydrocortisone	40-30 mg. 40-20 mg.	4 m.		Syndrome néphrotique	4emois: hématémèse, douleurs abdominales, météorisme ++	Perforation duodénale (face post.) ulcérations gastriques	Décès
	M. 3 a	M.	Prednisone et A.C.T.H.	10-50 mg.	11 m.		Syndrome néphrotique	11emois: douleurs abdominales, hématémèse, choc.	Perforation de la face post. de l'estomac	Décès
FREIBERGER 1958	11 a	F.	"Corticoïdes"		4 a.		P.C.E.	Hémorragie sévère	Rx → ulcère térébrant de la grande courbure gastrique	
MOZZICONACCI 1958	9 a	M.	Prednisone *	40-30 mg.	15 j.		R.A.A.	12ejour = vagues douleurs abdominales	Rx → ulcère duodénal	Guérison
	10 a	M.	Prednisone Hydrocortisone * Prednisone	50-30 mg. 150 mg.	3 a. 1 m.		Still.	→ vagues douleurs épigastriques 4ejour: hématémèse brutale, abondante	→ Rx → normale 4 ulcérations gastriques à l'autopsie	Décès
BENTON 1959	11 a	F.	Prednisone	15-10 mg.		Plus. sem.	Dermatomyosite	douleurs abdominales	Ulcère duodénal perforé	Intervention (suture) → guérison
	6 a	M.	Prednisolone				Syndrome néphrotique		Ulcère duodénal largement perforé	Décès
BEAU-NEIMAN 1959	22 m	F.	Prednisone	15 mg.	8 j.	120 mg	Grippe	12ejour: altération subite de l'état général Rx. pulmonaire → pneumo-péritoine	Perforation gastrique (face postérieure)	Intervention chirurgicale → guérison

Auteur	Age	Sexe	Hormone	Dose par jour	Durée	Dose totale	Maladie	Symptomatologie	Type d'accident	Evolution
LANGER 1959	10 a	F.	Delta-cortisone		64 j.	2.430 mg.	R.A.A.	5ejour : meloena 64ejour: collapsus	Ulcère duodénal	Décès
	10 a	F.	Prednisone		6 m.	4.690 mg.	R.A.A.	6emois: hémorragie → collapsus	Ulcère duodénal	Décès
WANGESTEEN 1959	4 a	M.	Cortisone "fortes doses"				R.A.A.	Hématémèse	Ulcère gastrique	Décès (refus d'intervention)
RAMOS 1960	6 a		A.C.T.H.*	80 U.	25 j.		R.A.A.	Hématémèse	Rx ulcère du bulbe duodénal	
	7 a		A.C.T.H.*	80 U.	30 j.		R.A.A.	Douleurs abdominales vomissements Rx pneumopéritoine	Perforation gastrique + ulcère duodénal	Intervention chirurgicale ↓ guérison
GIRAUD 1961	15 a	F.	Cortisone				R.A.A. 1 an plus tard	Antécédents de douleurs gastriques + vomissements → Anémie importante hématémèse meloena	Rx → ulcère duodénal	
FUKS 1961	7 a	M.	Prednisone*	60 mg.	20 j.	1.200 mg.	R.A.A.	19ejour: douleurs abdominales violentes, distension abdominale Rx→ pneumo-péritoine	Perforation duodénale	Intervention (suture) ↓ guérison
FARBER 1962	7 a	M.	Prednisone*	40 mg. 2 mg.	2 j. 4 j.		arthrite rhumatoïde	2ejour: meloena douleurs abdominales météorisme Rx. abdomen: normale 6ejour: hématémèse météorisme collapsus	Hématémèse massive ← →	1ertemps: résection de l'ulcère gastrique quelques jours plus tard réfrigération gastrique guérison

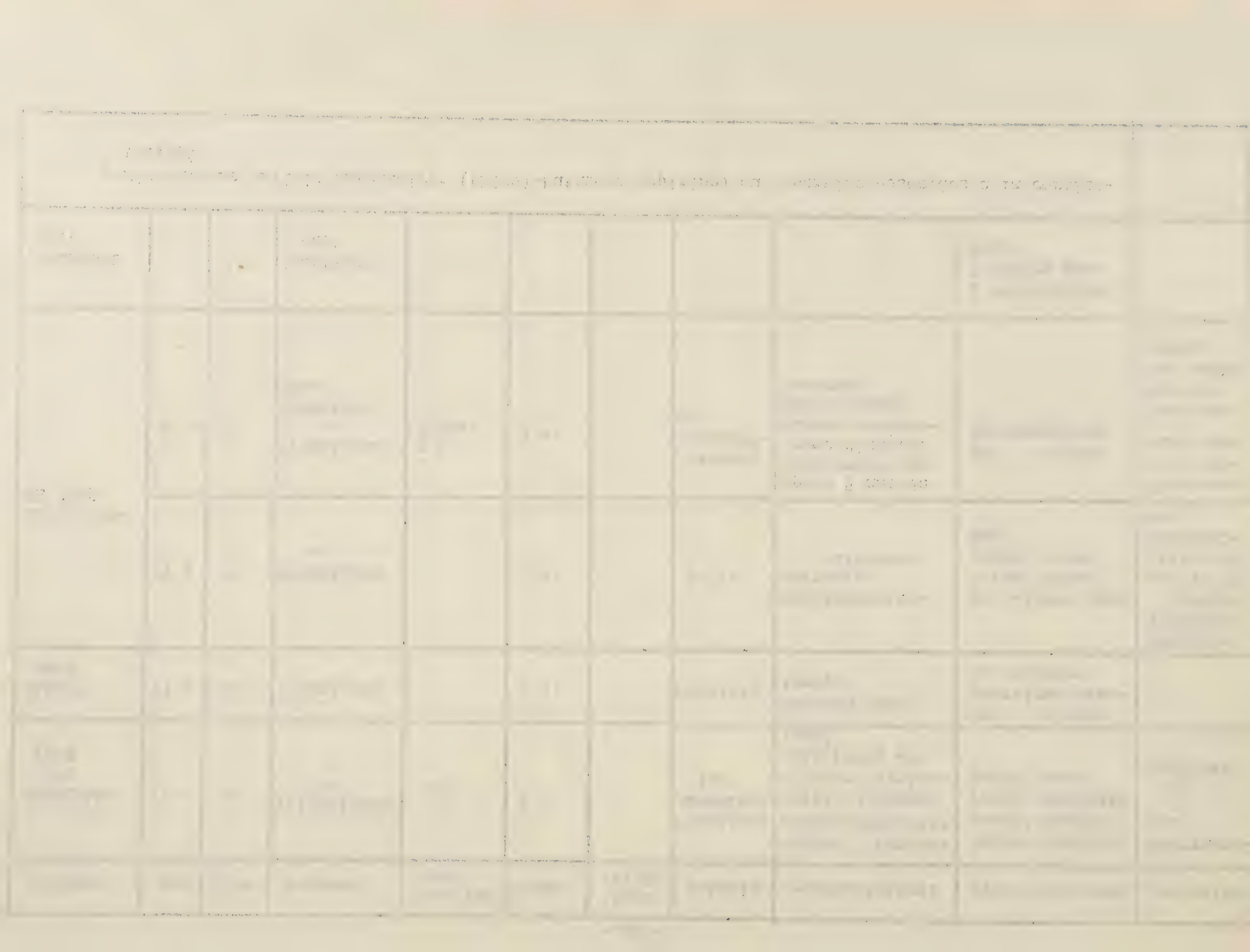
Auteur	Age	Sexe	Hormone	Dose par jour	Durée	Dose totale	Maladie	Symptomatologie	Type d'accidcnt	Evolution
GUIMBAUD 1962	14 a	F.	Prednisone Hydro-cortisone	100 mg. 100 mg.	6 j. 8 j. 2 jours		R.A.A.	6e jour : douleurs abdominales violentes 8e jour collapsus	Rx.:pas de pneumo péritoine ulcérations gastriques pré-perforatives à l'autopsie	Décès
CONSTANTINESCO 1963	5 m		Prednisone		5 j.	25 mg.	Broncho-pneumonie dyspepsie	5e jour : meloena, hématémèses collapsus	Ulcérations duodénales qui saignent	Décès
	6 m		Hydro-cortisone Prednisone		3 j. 4 j.	20 mg.	Broncho-pneumonie dyspepsie	8e jour : meloena précédé de météorisme collapsus	Grande ulcération duodénale	Décès
	6 m		Prednisone	30 mg.		30 mg.	Encéphalite bronchopneumonie	6ejour:météorisme abdominal hématémèse collapsus	Ulcères gastriques qui saignent	Décès
	4 m		Prednisone A.C.T.H.		4 j.	20 mg.	Entérocolite traînante	11ejour: hématémèse collapsus	Ulcération duodénale	Décès
	6 m		Hydro-cortisone prednisone		4 j. 4 j.	20 mg.	Broncho-pneumonie dyspepsie	8ejour:hématémèse collapsus	Ulcère duodénal + ulcérations gastriques	Décès
	2 m		Prednisone				Encéphalite broncho-pneumonie	Hématémèse collapsus	Ulcérations gastriques et duodénales	Décès
	4 m		Prednisone		5 j.	25 mg.	Encéphalite bronchopneumonie	5ejour:hématémèse moelena collapsus	Ulcère gastrique perforé	Décès
	7 a		Prednisone		20 j.	527 mg.		20e jour →	Ulcère gastrique perforé	Intervention chirurgicale Guérison



Auteur	Age	Sexe	Hormone	Dose par jour	Durée	Dose totale	Maladie	Symptomatologie	Type d'accident	Evolution
IANCU 1963	9 a	M.	Delta-cortisone	1 mg. par Kg.	6 j.		R.A.A.	6ejour: syndrome abdominal douloureux 7ejour: hématémèse meloena antécédents: douleurs gastriques	Autopsie : ancien ulcère gastrique réactivé	Refus de l'intervention chirurgicale Décès
DUHAMEL 1964			Prednisone		7 a.		Still.	Douleurs épigastriques pendant 4 mois, puis meloena, hématémèses	Rx: ulcère gastrique de la grande courbure	3 guérisons, dont une après intervention chirurgicale
					3 m.				Rx: ulcère gastrique de la grande courbure	
					24 j.				Rx: ulcère gastrique de la grande courbure	1 décès
					88 j.				Rx: ulcère gastrique de la grande courbure	
LINES 1965	18m	F.	A.C.T.H.*	100 U.			Syndrome néphrotique	4ejour: meloena hématémèse météorisme 17ejour: hématémèses météorisme collapsus	Perforation duodénale et à côté ulcère	Décès
RUMBIC 1966	13a	F.	"corticoïdes *				Maladie "rhumatismale"	1er symptôme perforation	Ulcère gastrique perforé	Intervention (suture) →guérison
GLENN 1967	14a	M.	Dexaméthasone	2 mg.	3 sem.		Abcès pelvien après appendicectomie	3esemaine: hématémèse massive collapsus intervention chirurgicale immédiate	Ulcère duodénal avec artère qui saigne	Lig.-suture ↓ rechute de l'hémor. 9j +tard ↓ gastroorect. décès

Auteur	Age	Sexe	Hormone	Dose par jour	Durée	Dose totale	Maladie	Symptomatologie	Type d'accident	Evolution
ABENALLE-GUE 1968	13 a	M.	Triamcinolone	8 mg.	4 j.		"Douleurs abdominales"	4ejour : hématémèses abondantes Rx: pas d'image d'ulcère typique mais bulbe déformé	Enorme cratère creusé dans la paroi duodénale postérieure	Gastrectomie ↓ Guérison
JARLOT 1968	11 a	M.	Prednisone		8 j.		Hépatite	Meloena hématémèse	Rx: ulcère gastrique grande courbure	
CARCASSONNE 1969	15 a	F.	Prednisone *		8 a.		P.C.E.	Hématémèses importantes collapsus	Rx: ulcère gastrique géant grande courbure	Hémigastrectomie guérison et reprise des corticoïdes
	9 a.	F.	Prednisone * Prednisolone	7 à 15 mg.	5 a.		Arthrite rhumatoïde	Après 5 ans de traitement: syndrome digestif mineur vomissements vagues douleurs	Rx fistule gastro-colique	Intervention chirurgicale ↓ Guérison. Reprise des corticoïdes
ROSENLUNG 1970			"corticoïdes"						3 observations d'ulcère duodénal	

* Médications anti-inflammatoires (phényl-butazone aspirine) ou réserpine associées à la cortico-thérapie.



- HOLANOVA[57]

Dans une série de 103 cas de R.A.A. traités par corticoïdes de 1958 à 1961 à Pragues, ne signale qu'1 seul accident digestif (ulcération peptique du diverticule de Meckel).

- En 1950, la MAYO CLINIC[19] publie une statistique portant sur 2.114 enfants atteints d'arthrite rhumatoïde. Il ressort de cette étude que :

- la fréquence de l'ulcère peptique chez ces malades non traités par corticoïdes (mais par aspirine) est 3 à 4 fois plus grande que la fréquence de la population générale de la clinique.

- la fréquence de l'ulcère peptique fut de 8,1 % chez les 877 malades non soumis à la corticothérapie et de 7,5 % chez les 1.237 malades soumis à la corticothérapie.

- Par contre, l'ulcère gastrique représente 7 % de tous les ulcères trouvés dans le groupe qui ne recevait pas de corticoïde et 18,3 % des ulcères du groupe soumis à la corticothérapie.

En conclusion :

Bien qu'il soit impossible de chiffrer avec exactitude chez l'enfant la fréquence des accidents digestifs dus à la corticothérapie, on peut affirmer que, compte tenu de la prescription habituelle de ces drogues, la morbidité digestive est plus rare à cet âge qu'à l'âge adulte (où elle est d'environ 5 %).

Par contre, si la fréquence des accidents digestifs est faible à cet âge "la rareté n'a d'égale que la fréquence et la gravité des complications".

II - RESPONSABILITE DE LA CORTICOTHERAPIE

Il est actuellement bien établi que les produits cortico-surrénaux quel que soit leur type, la durée de leur utilisation, la voie de leur administration, exposent à des accidents digestifs, en particulier au réveil ou à la création de toute pièce d'ulcères gastro-duodénaux avec leur conséquence possibles d'hémorragies et de perforation.

(Le terme "d'ulcère" est pris ici de son acceptation la plus générale de plaie, de perte de substance).

Depuis HENCH (en 1948) effectuant les premiers essais de traitement de la P.C.E. par la cortisone et signalant "les effets secondaires importants dominés par les méfaits digestifs", bon nombre de publications mettent en cause la corticothérapie de la survenue d'accidents digestifs en 1957

Les auteurs français apportent de très importants documents sur la question.

- CACHIN (24) précise les rapports entre la cortisone et l'ulcère gastrique

- LAMBLING-BONFILS (18) font des études cliniques et histologiques des lésions gastriques humaines et expérimentales provoquées par les dérivés cortisoniques.

- CONTE rapporte deux observations d'escarres gastro-duodénales multiples chez des malades traités par l'hydrocortisone.

En 1959 LEVRAT et LAMBERT (71) font leur mise au point sur les hémorragies digestives d'origine médicamenteuse.

Depuis, de nombreuses publications concernant les accidents de la corticothérapie apparaissent un peu partout en France et à l'étranger. Parmi elles nous citerons en particulier :

- le travail de DUPUY (38) qui tente d'établir une frontière entre la maladie de CRUVEILHIER et les lésions gastro-duodénales sténoïdiennes et qui conclut que "des lésions sont totalement différentes de la maladie de Cruveilhier tant au point de vue anatomique que sur le plan clinique et évolutif".

- Les travaux de :

  - ROBERT et NEZAMIS (91) qui font une étude histo-pathologique des ulcères induits par la corticothérapie

  - LAUMONNIER-MARTIN-MARCHE (68) qui étudient les "lésions digestives de l'hormonothérapie", chez les rats,

  - PHILLIPS et SKORYNA (62) dont les expériences chez le rat "montrent clairement que l'administration de cortisone provoque un accroissement précoce de la taille et de la profondeur de l'ulcère gastrique induit expérimentalement".

Ainsi les documents se sont accumulés, faisant la preuve clinique, anatomopathologique, expérimentale aussi des relations de la corticothérapie et des lésions gastro-duodénales hémorragiques et perforatives.

III - INFLUENCE DES FACTEURS ETIOLOGIQUES AUTRES QUE LA CORTICOTHERAPIE

Les ulcères gastro-duodénaux dits "stéroïdiens" ne sont pas tous imputables seulement à la médication. D'autres facteurs étiologiques interviennent :

1 - La fréquence "naturelle" de l'ulcère peptique en général.

Chez l'enfant, elle est faible, de l'ordre de 0,5 à 1,3 %

2 - Les antécédents ulcéreux

Cette notion est très importante, tant sur le plan théorique que sur le plan pratique. En effet, il est indéniable et prouvé, tant cliniquement qu'expérimentalement (KAHN)(62) que les ulcères gastro-duodénaux sont réveillés, réactivés par la corticothérapie et peuvent subir du fait de celle-ci, une poussée évolutive parfois foudroyante (hémorragies et perforations pouvant être rapidement mortelles). Aussi doit-on rechercher avec soin :

a - Les antécédents ulcéreux personnels du malade ;

Cette recherche est difficile étant donné la symptomatologie atypique de la maladie ulcéreuse à cet âge, le plus souvent réduite à des douleurs abdominales sans caractère particulier, non calmées par l'ingestion d'aliments, accompagnées ou non de vomissements.

Etant données la fréquence et la banalité des douleurs abdominales chez l'enfant, on conçoit que le diagnostic de maladie ulcéreuse ne soit fait souvent souvent qu'à l'âge adulte.

Ces antécédents n'entrent pas souvent en ligne de compte étant donnée la rareté de la maladie à cet âge.

b - Les antécédents ulcéreux familiaux sont par contre souvent retrouvés et sont importants à considérer. En effet, il est admis actuellement que l'hérédite joue un grand rôle de la survenue de la maladie ulcéreuse.

(63) KARLSTRÖM retrouve des antécédents ulcéreux confirmés de la famille de 47 % des enfants traités pour ulcère gastro-duodénal (sans préjuger de la cause).

- Les quelques cas d'ulcères chez les jumeaux uni-vitellins montrent que dans la règle, ces jumeaux ont chacun un ulcère de même localisation et le même type de crises douloureuses

- Pour KIRSNER[64] "la susceptibilité individuelle à faire un ulcère serait un facteur déterminant dans la survenue des ulcères induits par les médicaments".

- Dans nos 4 observations, nous n'avons retrouvé aucun antécédents ulcéreux personnels, ou familial.

- Dans la littérature sur les 48 observations colligées, on retrouve des antécédents de douleurs épigastriques avec vomissements des 3 cas seulement et des antécédents familiaux d'ulcère de 3 cas également, soit au total 5,7 % pour chacun des antécédents.

Cette fréquence n'est certainement pas le reflet de la réalité car dans la plupart des observations publiées l'étude des antécédents digestifs n'est pas mentionnée.

La conclusion pratique de ces faits est que la corticothérapie doit être proscrite dans la mesure du possible chez tout sujet ayant des antécédents ulcéreux. Un interrogatoire soigneux et au moindre doute un examen radiologique cherchant l'existence d'un éventuel ulcère gastro-duodénal doit être de rigueur avant d'entreprendre le traitement par ces stéroïdes.

(38) DUPUY souligne cependant à ce propos que, sans chercher à minimiser les risques d'une telle attitude, il convient cependant de reconnaître qu'il existe des cas où cette thérapeutique a été bien supportée sans incidents notables (chez l'adulte).

3 - Les médicaments associés

Il est certain que l'association aux corticoïdes de produits tels que l'aspirine, la phénylbutazone (plus accessoirement l'histamine, la réserpine), augmente considérablement les risques, ces drogues pouvant à elles seules entraîner des hémorragies gastro-duodénales.

Or, comme MOZZICONACCI[82] lui-même y insiste à l'occasion de ses deux malades, l'aspirine est souvent associée à la corticothérapie en particulier dans le traitement des maladies rhumatismales (R.A.A., Still, P.C.E.).

SCOTT[96] et ROTH[93] insistent sur le fait que les salicylés sont mal supportés par l'estomac.

Chez 800 malades (adultes) présentant une hémorragie gastrique, ROTH[93] retrouve dans les 48 heures qui précèdent l'accident, une prise orale de salicylés de 40 % des cas.

- SCOTT[96] s'est aperçu que 60 à 70 % des sujets traités par l'aspirine avaient un meloena occulte (étude au $C_{2\ 51}$) et que ce pourcentage est à peu près identique pour les malades traités par corticoïdes plus aspirine (72 %).

- Dans les observations de la littérature, il est fait mention des 10 cas (soit 20 %) d'un traitement anti-inflammatoire, précédant ou accompagnant la corticothérapie. Il s'agit le plus souvent d'aspirine. Les posologies, qui ne sont pas toujours indiquées, ont été dans certains cas très élevées. Ainsi, dans l'observation de FARBER, l'enfant (7 ans) avait reçu 9,9 g., d'aspirine dans les 3 jours qui ont précédé la corticothérapie - 15 jours plus tard, on découvrait à l'intervention, un ulcère gastrique perforé.

Dans nos observations, aucun des enfants n'a reçu de salicylés. Seul le garçon présentant un purpura rhumatoïde a été traité par la réserpine pendant 8 jours seulement.

Pour conclure, on peut dire que l'association salicylés - corticoïdes expose à la survenue d'accidents digestifs, hémorragiques ou perforatifs, plus fréquentes et peut-être plus précoces et plus graves que lors de la corticothérapie seule.

Pour ROTH, un certain nombre d'ulcères "stéroïdiens" pourraient résulter de l'extension d'érosions, initialement focales, induits par l'aspirine.

4 - La maladie causale

Pour BEAU et NEIMAN,[7] des "différentes maladies justifiant chez l'enfant l'administration de la cortisone et de ses dérivés, aucune ne semble privilégiée en ce qui concerne la fréquence des accidents digestifs".

Il nous a semblé que les accidents perforatifs étaient tout particulièrement le fait des maladies graves ou anergisantes altérant notablement les capacités de résistance ou d'adaptation du malade.

Dans nos 4 observations en effet, les accidents mortels sont survenus :

- dans l'observation I : il s'agissait d'une leucose lymphoblastique au décours de laquelle quelques jours avant l'accident digestif entraînant la mort, est survenue une hépatite,

- dans l'observation II : il s'agit d'une dermatomyosite traitée par la prednisone depuis 1 an 1/2 et rechutant à chaque tentative de diminution de celle-ci,

- dans l'observation III : l'enfant était atteint d'un purpura rhumatoïde grave, compliqué de syndrome néphrotique résistant à la corticothérapie et aux immuno-dépresseurs.

- Seul n'était pas en mauvais état général l'enfant de l'observation IV chez lequel le diagnostic d'ulcère duodénal fut porté à la suite d'une complication hémorragique. Un traitement médical anti-ulcéreux a rapidement entraîné la guérison clinique et radiologique.

Dans les observations de la littérature, on retrouve :

dans 13 cas, un rhumatisme articulaire aigu
7 cas, un syndrome néphrotique,
7 cas, une polyarthrite chronique évolutive ou non, maladie de Still.

Il s'agit de rhumatisme articulaire aigu grave, le plus souvent compliqué de cardite rhumatismale, ou bien de syndromes néphrotiques sévères, cortico-dépendants.

Parmi les autres causes, et en excluant le nourrisson, on retrouve :

1 dermatomyosite
1 péri-artérite noueuse
1 hépatite virale
1 abcès pelvien.

Un tableau clinique doit être individualisé en raison de la précocité et de la gravité des accidents gastro-duodénaux : il s'agit de nourrissons soumis à la corticothérapie en raison d'un très mauvais état général. Dans les cas rapportés, et quelle que soit la cause de cette détérioration (bronchopneumonie, dyspepsie traînante, grippe, encéphalite, entéro-colite), les accidents hémorragiques ou perforatifs sont survenus entre le 1er et le 15e jour de traitement par les corticoïdes.

C'est ainsi que :

- CATHALA[27] rapporte le cas d'un enfant de 9 mois hospitalisé pour toxicose, traité par corticoïdes pendant 24 heures et mort d'une perforation de la grosse tubérosité gastrique.

- CONSTANTINESCO,[30] au 19e congrès de pédiatrie de Langue française fait état de 7 observations de nourrissons traités par corticothérapie et qui entre le 5e et le 12e jour ont fait des accidents hémorragiques digestifs ayant rapidement entraîné la mort. L'examen anatomo-pathologique a mis en évidence dans tous les cas, des ulcérations gastriques ou duodénales le plus souvent multiples et un grand ulcère gastrique perforé dans un cas.

En dehors même de la sévérité de l'atteinte de l'état général, la maladie causale peut-elle, à elle seule, entraîner ou favoriser la survenue d'ulcères gastro-duodénaux avec leurs possibles complications, (le mot ulcère étant toujours pris au sens large du terme) ?

- En ce qui concerne le R.A.A., le plus souvent en cause dans les observations de la littérature, dans une série de 103 cas relevés par MOLANOVA et traités par les corticoïdes, il ne note aucun incident digestif.

Il s'agit de R.A.A. vus dans un service de pédiatrie générale sans qu'il soit fait de sélection entre les cas graves ou les autres.

- Les syndromes néphrotiques ne sont pas particulièrement connus pour donner des complications gastro-duodénales - LAGRUE[65] estime à 390 à 5 % les accidents qui obligent à l'arrêt de la corticothérapie, englobant les troubles psychiques, le réveil d'une tuberculose, l'ulcère gastro-duodénal.

- Par contre, dans les syndromes néphrotiques ainsi que dans le R.A.A., les crises douloureuses abdominales peuvent se voir indépendamment de tout ulcère, ce qui explique que dans certains cas, le diagnostic d'ulcère soit porté avec un certain retard.

Les deux observations rapportées par CATHALA POLONOVSKI[28] illustrent bien cette difficulté d'interprétation des crises douloureuses abdominales survenant au cours des syndromes néphrotiques.

- Le problème est identique en ce qui concerne le purpura rhumatoïde où les douleurs abdominales sont la règle (70 % des cas), mais ne sont le

témoin d'une complication digestive (presque exclusivement intestinale) que dans un faible pourcentage des cas.

- Par contre, en ce qui concerne les arthrites rhumatoïdes du jeune enfant, BOWEN[19] dans une statistique groupant 2.144 enfants, note que la fréquence de l'ulcère peptique chez ces malades est 3 à 4 fois celle de la population générale de la clinique pédiatrique.

ATWATER[6] confirme cette impression chez l'adulte où, dit-il "l'ulcère peptique survient 2 fois plus souvent chez le malade atteint d'arthrite rhumatoïde que dans la population générale".

BOWEN pense que, en dehors de toute corticothérapie, l'aspirine et les anti-inflammatoires sont responsables en partie de cette augmentation de la fréquence.

En dehors de ces maladies, chez le nourrisson en particulier, l'état de malnutrition joue un rôle certain et conditionne ainsi la rapidité et la gravité des complications gastro-duodénales induites par la corticothérapie.

Les lésions du système nerveux central jouent un plus grand rôle dans la survenue de l'ulcère peptique chez l'enfant que chez l'adulte : ROSENLUND[92bis] rapporte 7 cas de perforation duodénale survenues dans une série de 27 enfants présentant un ulcère peptique, (sans préjuger de la cause). 4 de ces sept enfants avaient une atteinte du système nerveux central.

Par ailleurs, les leucoses, les purpuras thrombopéniques peuvent entraîner des hémorragies à tous les niveaux. Pourtant, des auteurs comme J. BERNARD[11] n'ont pas constaté une fréquence anormalement élevée d'accidents ulcéreux malgré les doses extrêmement importantes de corticostéroïdes utilisées.

En ce qui concerne les dermatomyosites, BITNUM[14] rapporte 7 cas des hémorragies ou de perforation gastro-duodénale ayant entraîne la mort, dans 3 séries groupant au total 26 malades (sous corticothérapie) soit 27 % de complications gastro-duodénales. En dehors de toute corticothérapie, on ne signale pas les ulcères gastro-duodénaux comme étant une complication habituelle des dermatomyosites. Toutefois, les ulcérations de la muqueuse digestive peuvent se voir et entraîner des hémorragies qui, si elles sont suffisamment abondantes, peuvent être totales (BITNUM).

Pour conclure, on peut dire que les accidents graves gastro-duodénaux, hémorragies et plus particulièrement perforations, survenant chez l'enfant au cours d'un traitement par les corticoïdes, sont le fait essentiellement de maladies graves ou anergisantes qui diminuent les capacités de résistance du malade.

IV - INFLUENCE DES MODALITES THERAPEUTIQUES

La fréquence plus ou moins grande des accidents observés peut tenir à un certain nombre de facteurs tels que :

- le type de l'hormone utilisée
- la voie d'administration
- la posologie
- la durée du traitement

Nous ne reviendrons pas ici sur l'association à la corticothérapie d'autres drogues.

1 - Le type de l'hormone

Les gluco-corticoïdes utilisés en thérapeutique se répartissent en deux groupes :

1) les gluco-corticoïdes naturels (ou les 11-oxy-17-21 déhydro-oxystéroïdes) représentés par la cortisone et l'hydrocortisone.

2) Les gluco-corticoïdes de synthèse.

Par substitution sur les carbones en position 6, 9 ou 16, du noyau stéroïdien, l'on obtient de nombreux corps dont les propriétés diffèrent notablement de celles des corticoïdes naturels permettant ainsi un emploi thérapeutique plus large et plus nuancé.

- Parmi les dérivés de la delta-1-déhydrocortisone, en emploie :

  - la delta-1-déhydrocortisone :

    deltacortisone

    cortancyl

    prednisone

- la delta-1-dehydro-hydrocortisone
  deltahydrocortisone
  prednisolone
  hydrocortancyl
- la delta-1-déhydro-6-méthyl hydrocortisone :
  médrol

- Parmi les dérivés fluorés on prescrit :
  - la 9 α fluoro 16 α hydroxy delta 1 dehydrohydrocortisone :
    triamcinolone
  - la 9 α fluoro 16 α méthyl delta 1 dehydrohydrocortisone :
    dexaméthasone
    dectancyl
    décadron.

- Citons enfin, la paraméthasone (Dilar) et la bétaméthasone (Célestène) produits plus récents.

L'A.C.T.H. est une hormone hypophysaire de stimulation cortico-surrénale, administrée en I.M. ou I.V.

Toutes ces drogues sont susceptibles d'être à l'origine d'accidents traumatiques et perforatifs gastro-duodénaux. Cependant, pour beaucoup d'auteurs, les dérivés delta sont plus agressifs pour le tube digestif. En effet, l'examen des différentes statistiques permet de préciser que sur 100 accidents observés chez l'adulte, la cortisone et l'A.C.T.H. d'une part, la prednisone, d'autre part, se partagent les responsabilités, ou plus précisément :

- la cortisone semble responsable de 15 % des accidents
- l'A.C.T.H. semble responsable de 31 % des accidents
- la prednisone semble responsable de 54 % des accidents.

C'est dire incontestablement la toxicité de la prednisone à l'égard du tractus digestif.

Dans nos observations, c'est la prednisone qui dans les 4 cas a été utilisée. Quant aux observations de la littérature on retrouve : que 48 cas :

- prednisone = 22 fois
- prednisone + hydrocortisone = 5
- prednisone + A.C.T.H. = 1

- A.C.T.H. = 4
- cortisone = 5
- métacortisone = 2
- prednisolone
- dexaméthasone
- triamcinolone

} = chacun 1

- "corticoïdes" (sans qu'il soit fait mention du produit utilisé) = 5.

Autrement dit, sur 52 observations (y compris celles que nous présentons), on retrouve la prednisone dans 26 cas soit 50 % (on exclut de ce pourcentage les cas où la prednisone est associée soit à l'A.C.T.H. ou à l'hydrocortisone ce qui représente 11,5 % des cas.

- la cortisone dans 5 cas soit 9,6 %
- l'A.C.T.H. dans 4 cas soit 7,6 %
- métacortisone dans 2 cas soit 3,8 %

Dans 5 cas soit 9,6 % on ne connaît pas le corticoïde utilisé.

dexaméthasone
triamcinolone
prednisolone ne sont que rarement en cause.

Il semble donc bien que la prednisone soit beaucoup plus agressive pour le tube digestif que les autres corticoïdes. Il faut cependant ajouter que, de tous les corticoïdes utilisés en pédiatrie, c'est elle qui est le plus souvent prescrite, tout au moins en ce qui concerne les traitements de longue durée de certaines affections telles que les maladies rhumatismales, les syndromes néphrotiques, les maladies du collagène, qui dans un certain nombre de cas sont malheureusement cortico-dépendantes. Ce fut le cas de notre dermatomyosite.

2 - Le mode d'administration

Oral ou parentéral, ne semble jouer aucun rôle. On sait d'ailleurs que les modifications qualitatives et quantitatives des sucs digestifs sous l'influence de l'hormonothérapie, se fait par action directe de la cortisone sanguine sur les éléments glandulaires. DAVIS et ZELLER (32bis) ont pu prouver qu'on pouvait injecter à doses phénoménales de l'A.C.T.H. chez l'individu surrénalectomisé sans observer le moindre accident.

(94bis)

Pour certains auteurs (SAKKA) les accidents seraient plus fréquents en cas d'injections intramusculaires et intraveineuses, que par voie orale.

Les travaux expérimentaux de LAMBLING, BONFILS et LEVRAT ont montré que tous les gluco-corticoïdes employés en thérapeutique sont susceptibles d'engendrer des lésions gastro-duodénales par voie parentérale et avant tout par cette voie pour la cortisone.

Il en est de même chez l'homme où la voie orale est plus souvent incriminée pour la bonne raison que les corticostéroïdes sont habituellement donnés per os, ce fut le cas de nos 4 enfants.

3 - Importance de la posologie.

Dans la pathologie des accidents digestifs, elle est diversement appréciée et il semble que dans les doses courantes le clinicien dispose d'une marge d'administration assez haute.

Cependant, l'administration massive de ces médicaments multiplie incontestablement le pourcentage des accidents. Cette notion a été expérimentalement prouvée par BONFILS,(91) sur le rat et par ROBERT et NEZAMIS(18) (sur le rat également). Pour ces deux derniers auteurs, le nombre d'ulcère retrouvé fut proportionnel à la dose de stéroïde utilisée.

Cliniquement, cette notion ressort à l'évidence de la statistique de BOLAND(15) dont les malades avaient été traités à des doses très importantes, nettement supérieures en tous cas à la normale. Se basant sur une statistique de 144 cas, cet auteur estime que les accidents sont deux fois plus fréquents chez les malades recevant plus de 10 mg. de prednisone par jour.

Par contre, il est unanimement admis que l'administration de doses faibles ne met aucunement à l'abri des complications digestives les malades soumis à ce traitement.

En ce qui concerne nos observations :

- l'enfant traité pour leucose lymphoblastique (obs. I) avait reçu, jusqu'au moment où l'ulcère gastrique fut diagnostiqué, 1,975 g. de prednisone en 2 mois 1/2, la prednisone fut prescrite à la dose de 3 mg./kg./jour pendant 3 semaines, lors du traitement d'attaque, puis progressivement diminué

et repris à la même dose pendant 4 jours, lors de la réinduction (1 mois plus tard). Il s'agit donc ici de fortes doses.

- L'enfant hospitalisé pour purpura thrombopénique fut traité par la prednisone à la dose de 1,17 mg./kg./jour pendant 8 jours, puis cette dose fut progressivement diminuée. La dose totale a été de 3,380 g. pour une période de 5 mois. C'est seulement 4 ans plus tard, alors que l'enfant ne recevait plus aucun traitement stéroïdien, qu'est survenu brutalement l'accident hémorragique.

- Dans le cas du purpura rhumatoïde, la prednisone fut utilisée à la dose de 1,5 mg./kg./jour pendant seulement 8 jours et dû être arrêtée devant l'apparition d'une H.T.A. et de convulsion, on la reprit à la dose de 0,3 mg./kg./jour pendant les 5 jours qui ont précédé l'accident hémorragique.

- L'enfant présentant une dermatomyosite (observation IV) fut traité pendant un an 1/2 à la dose moyenne de 1 mg./kg./jour.

Dans les observations de la littérature, un certain nombre d'auteurs, ne mentionnent pas la posologie du corticoïde utilisé. Aussi est-il difficile de faire une statistique valable. Certaines observations méritent pourtant d'être rapportées. Ce sont celles de :

- FONTAN (1955) : (45)

Un garçon de 10 ans recevant 150 mg./jour de cortisone, présente 10 jours plus tard une perforation duodénale.

- GOOD SMITH 1957 (52)

Deux enfants de 2 ans recevant 75 mg./jour de métocortisone font une hémorragie gastro-duodénale 10 jours plus tard.

- MOZZICCONACCI (82) 1958

Un enfant de 10 ans traité depuis 3 ans pour maladie de Still. par 30 à 50 mg./jour de prednisone et remis à 100 mg./jour fait au 4e jour une hématémèse abondante entraînant la mort.

- BEAU (7) 1959

Un nourrisson de 22 mois traité par 15 mg./jour de prednisone fait le 8e jour une perforation gastrique.

- LANGER (67) 1959

Un enfant de 10 ans traité par delta cortisone (38 mg./jour) fait au 5e jour un meloena et décède le 64e jour dans un tableau de collapsus.

- VANGESTEN (102) 1959

Un garçon de 4 ans recevant "de fortes doses de cortisone" décède dans un tableau de collapsus (ulcère gastrique).

- FUKS (47) 1961

Un enfant de 7 ans traité par prednisone (60 mg./jour) fait le 19e jour une perforation duodénale.

- FARBER (44) 1962.

Un enfant de 7 ans traité par prednisone 40 mg./jour présente au 12e jour un ulcère gastrique perforé.

- GUIMBAUD (55) 1962

Une fillette de 14 ans reçoit 100 mg./jour de prednisone et décède 8 jours plus tard dans un tableau de collapsus.

- CONSTANTINESCO (30) 1963

7 nourrissons de 2 à 6 mois traités par 25 à 30 mg./jour de prednisone) décèdent dans les 8 jours dans un tableau de collapsus.

Un garçon de 7 ans recevant 26 mg./jour de prednisone fait une perforation gastrique le 20e jour.

- IANCU (59) 1963

Un enfant de 9 ans recevant 1 mg./kg./jour de delta cortisone fait le 6e jour, un syndrome abdominal douloureux et décède le lendemain.

- LINES (73) 1965

- Nourrisson de 18 mois recevant 100 U./jour d'A.C.T.H. fait le 4e jour une hématémèse et le 17e jour un collapsus entraînant la mort.

Sur les 48 observations relevées dans la littérature, la posologie de corticoïdes manque dans 13 cas.

Donc, dans les 35 cas restants, 20 fois (soit 57 %) les accidents gastro-duodénaux sont survenus alors que la posologie du corticoïde utilisé était importante (toujours supérieure à 1 mg./kg./jour en ce qui concerne la prednisone presque toujours en cause).

Il faut noter en outre, que dans presque tous ces cas les accidents sont survenus tôt (en règle avant la 3e semaine) et furent très graves puisque 16 enfants sur 24 sont morts (soit 66 %).

4 - La durée du traitement

La date d'apparition des accidents hémorragiques et perforatifs est très variable par rapport au début du traitement hormonal.

Les cas observés varient de quelques jours à plusieurs années.

Cependant on estime généralement que chez l'adulte l'incidence des accidents est relativement proportionnelle à la durée du traitement. D'après SANDWEISS notamment, les accidents digestifs surviennent 3 fois plus souvent avec les traitements "à long terme".

- Cependant, il ressort de l'examen d'une soixantaine de cas étudiés par BEAU et NEIMAN[7] que 50 % des accidents se produisent durant les 15 premiers jours et 78 % durant le premier mois du traitement, 22 % seulement surviennent après un mois de traitement. On rejoint là l'opinion de DEBRAY et HARDOUIN pour que les accidents sont très rares après un mois de traitement.

Ces conclusions ne sont pas en accord avec celles de SANDWEISS et cette différence est encore accrue chez l'enfant puisque sur les 20 accidents digestifs rapportés par BEAU et NEIMAN, 14 soit 70 % se sont produits durant les 15 premiers jours.

Dans nos observations, les accidents sont survenus au bout de :

- 1 mois 1/2 observation III
- 2 mois 1/2 (observation I)
- 1 an 1/2 (observation II)
- 4 ans (observation IV).

Dans les observations de la littérature (qui reprennent une partie de celles colligées par BEAU[7] en 1960) on note que :

- dans 8 cas la durée de traitement n'est pas mentionnée
- les accidents sont survenus :
  - de 0 à 15 jours dans 20 cas soit 41,5 %
  - de 15 jours à 1 mois dans 8 cas
  - de 1 mois à 6 mois dans 5 cas
  - de 6 mois à 1 an dans 2 cas
  - après 1 an dans 5 cas.

Ceci semble donc bien confirmer que les accidents gastro-duodénaux dus à la corticothérapie surviennent surtout dans les 15 premiers jours. (Nos 4 observations échappent à cette règle).

CATHALA situe le maximum de risque sur le 10e jour.

C'est donc dans la première quinzaine du traitement stéroïdien qu'une étude clinique soigneuse doit être quotidiennement pratiqué, attachant la plus grande importance non seulement aux symptômes douloureux généralement imprécis et imprécis, mais surtout aux troubles du transit et notamment à un éventuel meloena susceptible de précéder de quelques heures les accidents perforatifs.

De la même façon, il convient de surveiller avec une particulière attention l'enfant chez qui on vient de reprendre le traitement après une brève intervention, comme en témoigne notre 3e observation.

Enfin, les accidents digestifs, voire perforatifs peuvent encore se produire quelques jours après l'arrêt du traitement, voire même plusieurs mois, et années (observation IV).

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I - LOCALISATION DES LESIONS

Cette notion peut être précisée avec rigueur non seulement par les éventuelles constatations opératoires ou nécropsiques, mais aussi par la radiographie.

Les différents moyens d'investigation permettent d'établir une différence fondamentale entre la localisation des lésions chez l'adulte et chez l'enfant.

En effet, chez l'adulte on peut estimer que la localisation gastro-duodénale avec sa riche symptomatologie clinique et radiologique se retrouve dans 98 % des cas.

Chez l'enfant par contre, si cette localisation reste la plus fréquente (CARCASSONNE)[26], les lésions du grêle sont retrouvées dans environ 40 % pour BEAU et NEIMAN.

II - LA NATURE DES LESIONS

Leur description est due surtout à LAMBLING[17], LAMBERT[18], CACHIN[24], BONFILS[25], CONTE[33], DEBRAY-SIGUIER[66], ROBERT[68], NEZAMIS[90], LAUMONIER[91], [97].

Il semble que l'on puisse les ranger en 4 groupes.

1 - Les foyers infarctoïdes et hémorragiques

Caractérisés par une muqueuse gastro-duodénale suivies de nombreuses petites taches ecchymotiques noirâtres, de la taille d'une tête d'épingle, à celle d'une lentille et souvent centrée par un petit point de nécrose. Le "purpura gastrique" s'éparpille en collerettes sur l'antre et peut atteindre parfois le bulbe duodénal ou le corps de l'estomac.

Histologiquement

Les lésions correspondent à de petits foyers de nécrose superficielle qui ne dépassent que rarement la musculaire muqueuse.

Parfois tout se borne à une petite érosion nécrotique de la muqueuse toute superficielle, parfois la lésion est plus profonde, en coin, avec un centre nécrotique, un liseret périphérique, hémorragique, accompagné d'une infiltration oedémateuse limitée ; parfois le groupe est comblé par un bouchon fibrinoïde sans nécrose ; ailleurs enfin, plusieurs foyers d'infarcissement hémorragique auto-duodénaux, se situe à la limite de la muqueuse et sous-muqueuse ; la muqueuse sus-jacente restant intacte, ces lésions purpuriques, volontiers responsables d'hémorragies, se distinguent surtout par l'absence d'infiltrations leucocytaires et de sclérose, la musculaire reste intacte. Par contre, les veinules sous-muqueuses sont dilatées en regard et au contact de la lésion.

2 - Les ulcérations

Ici les lésions sont moins nombreuses 5 à 6, mais plus étendues, mesurant de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre.

Arrondis, ovalaires, parfois polycycliques, elles sont à bords nets, sans bourrelets oedémateux et inflammatoires périphériques, le fond généralement souple, et plat.

Elles siègent avec prédilection sur les faces et sur les bords de l'estomac et du duodénum.

Tantôt, elles restent superficielles, limitées à la seule muqueuse, qui présente souvent par ailleurs un aspect atrophique (ulcérations à l'emporte-pièce) ; tantôt elles entourent plus ou moins profondément la musculeuse qu'elles peuvent dépasser.

Ce terme "d'ulcération" à l'emporte-pièce est souvent retrouvé dans la littérature. Il est également fréquemment appliqué aux perforations.

Notre enfant atteint de purpura rhumatoïde observation III présentait, en plus d'un ulcère en voie de perforation, une vaste exulcération pré-pylorique, le long de la petite courbure (5 cm. x 3).

- Un aspect spécial est représenté par l'ulcère géant siègeant surtout au niveau de la petite courbure ou du duodénum. Il se développe de façon extraordinairement rapide et aboutit à la formation d'une ulcération énorme, fréquemment térébrante à paroi ulcéro-purulente, perforée soit dans un organe plein, soit dans l'arrière cavité des épiploons (SIGUIER)[97].

CATHALA[27] en 1953, rapporte l'observation d'un nourrisson de 9 mois chez lequel l'autopsie mit en évidence une énorme perforation au niveau de la grosse tubérosité gastrique. En 1966 LAUMONIER[68] publie une observation du même type chez l'adulte.

Les formes évolutives particulières sont naturellement au plus haut point, susceptibles de se compliquer d'érosions vasculaires, avec hémorragies ou de perforations dans la cavité péritonéale (SAKKA) (94 bis).

Histologiquement :

L'ulcère stéroïdien apparaît comme une lésion spécialement évolutive, à caractère faiblement inflammatoire et où prédominent les phénomènes de nécrose (SIGUIER).

En effet, l'ulcère est cerné par une infiltration oedémateuse sans infiltration leucocytaire de la paroi et qui parfois dissocie les faisceaux musculaires et atteint la sous-séreuse. Quelle que soit la profondeur de l'ulcération, on ne constate aucune mutilation scléreuse.

L'absence de sclérose sous les ulcérations est très caractéristique de la lésion stéroïdienne.

La prolifération vasculaire sous-muqueuse est intense de part et d'autre de l'ulcération, de très nombreux capillaires dilatés, séparés par une infiltration oedémateuse évoque un bourgeon charnu (LAMBLING).

Les lésions diffuses de la muqueuse sont presque constantes et accompagnent toujours les ulcérations. Les troubles trophiques peuvent être évidents, chez certains animaux, LAMBERT a constaté un amincissement important de la muqueuse gastrique même constatation chez l'homme par LAUMONIER (1966). Sur le plan histologique, cette atrophie globale de l'épithélium s'accompagne d'une abrasion des couches superficielles de la muqueuse. Le dernier aspect a été décrit par LAMBLING sous le nom "d'épithéléite érosive".

Toutes ces lésions peuvent parfois rétrocéder avec une rapidité surprenante, lors de l'interruption du traitement.

3 - L'ulcère banal, rond de Cruveilhier réactivé par la corticothérapie avec sa sclérose rétractile, envahissant les bords de la lésion et créant ainsi une convergence des plis muqueux, ses lésions vasculaires et nerveuses, peut évidemment être découvret à l'occasion d'un accident hémorragique ou perforatif sous corticothérapie. Il s'agit alors d'un ulcère réactivé par la thérapeutique stéroïdienne. Ceci est plus fréquent chez l'adulte que chez l'enfant. Pourtant IANCU (59) rapporte le cas d'un enfant de 9 ans traité par un R.A.A. par delta-cortisone (1 mg./kg./jour) et chez lequel l'autopsie mettre en évidence, 8 jours plus tard, un "ancien ulcère pré-pylorique avec un vaisseau artériel érodé entouré de tissu scléreux qui empêche la fermeture". Les antécédents ulcéreux ne furent connus qu'ultérieurement.

4 - Les perforations

Il faut distinguer l'ulcère stéroïdien perforé proprement dit et l'ulcère de Cruveilhier déjà ancien perforé sous corticoïdes. Cette dernière éventualité est rare chez l'enfant.

a - L'ulcère stéroïdien perforé proprement dit

Il siège au niveau de la première portion du duodénum ou bien au niveau de l'estomac où l'on peut trouver des ulcérations perforantes multiples ou la perforation d'une seule de ces ulcérations.

Il s'agit d'une perforation absolument souple, régulière ("à l'emporte-pièce"), sans réaction périphérique, sans aucun phénomène inflammatoire, aucune sclérose réactionnelle, entourée d'un tissu gastrique ou duodénal, d'aspect ou de consistance absolument normaux, donc ne demandant qu'à se cicatriser avec l'arrêt de la corticothérapie, au besoin par une petite suture.

Encore faut-il que le diagnostic de perforation soit posé à temps, ce qui n'est malheureusement pas toujours le cas, vue la discrétion, l'atypie de la symptomatologie de la perforation, bien plus, il existe des perforations absolument silencieuses.

b - L'ulcère de Cruveilhier déjà ancien, perforé sous corticothérapie se voit plutôt chez l'adulte ici le tissu péri-orificiel est infiltré, cartonné, oedémateux, se déchirant facilement sous l'action des fils de suture ; on conçoit qu'il pose des problèmes thérapeutiques difficiles.

Peut-on envisager une succession chronologique des divers types de lésions stéroïdiennes gastro-duodénales ? Il serait tentant d'imaginer un infarcissement hémorragique débutant dans la partie profonde de la muqueuse et qui selon les cas évoluerait soit vers la muqueuse donnant des ulcérations, soit vers la musculeuse et même la séreuse donnant alors des perforations.

D'après LAMBLING et CACHIN les lésions digestives entraînées par la corticothérapie évoluent en 4 stades successifs :

- purpura
- ulcération
- ulcère
- perforation

de même BONFILS chez le rat décrit :

- congestion
- épithéléite
- ulcération
- perforation.

Les altérations pariétales sont chez l'enfant tout à fait superposables à celles qui sont décrites chez l'adulte (BEAU). C'est ainsi que nous avons relevé parmi les 52 observations d'enfant (48 + 4).

BEAU en 1960sur les 20 cas publiés dans la littérature faisait mention de un ulcère pour deux perforations.

Le tableau ci-dessus montre par contre une plus grande proportion d'ulcères (32) que de perforations (11). De nos observations, 2 des 4 ulcères se sont secondairement perforés. Cette inversion est peut-être due au fait que de plus en plus le diagnostic d'ulcère est porté avant que la complication ne survienne.

Pour conclure :

4 caractères distinguent les ulcérations gastro-duodénales induites par la corticothérapie :

Type d'accident	Nombre de cas	Guérison	Décès	Evolution inconnue
Ulcère et ulcérations gastriques	16	7	7	2
Ulcère et ulcérations duodénales	16	5	7	4
Perforation gastrique unique	7	3	4	
Perforation duodénale unique	4	3	1	
Lésions associées (perforation + ulcères)	5	1	4	
Total :	48	19	23	6

1 - La tendance à la pluralité des ulcérations

2 - La prédilection pour les territoires habituellement peu ulcérogènes (grande courbure gastrique par exemple).

3 - L'intensité de la nécrose expliquant la tendance à la perforation et aux hémorragies.

4 - La faible réaction granulomateuse et inflammatoire, conforme à l'action inhibitrice de la cortisone sur l'inflammation (LAUMONIER et Coll.).

Les caractères ne sont pas toujours aussi tranchés mais la nécrose et le caractère aigu de la lésion sont des arguments de valeur.

Enfin, il faut se souvenir que d'autres médicaments peuvent provoquer des lésions identiques (c'est en particulier le cas de l'aspirine, phénylbutazone et réserpine) et que certaines maladies peuvent comporter des ulcérations gastriques d'un type très voisin (insuffisances respiratoires aiguës, affections neurologiques, cirrhoses etc...)

PROBLEMES PATHOGENIQUES

Bien que la vérification anatomique manque dans la très grande majorité des publications concernant les accidents perforatifs et hémorragiques de la corticothérapie, il est très probable que ces accidents relèvent de deux types lésionnels essentiels :

a - Le premier étant "le purpura" de la muqueuse gastro-duodénale responsable surtout dh'émorragies.

b - Le 2e étant représenté par l'ulcération gastro-duodénale responsable d'hémorragie ou de perforation, qu'il s'agisse :

- d'ulcération récente, aiguë, unique ou multiple à "l'emporte-pièce", sans réaction oedémateuse ou scléreuse périphérique,
- ou d'ulcère ancien "réactivé" creusé sur un fond scléreux.

Comment les corticostéroïdes provoquent-ils ces lésions gastro-duodénales, responsables d'hémorragies ou de perforations ?

Trois processus ont été invoqués mettant en cause :

- l'action des corticoïdes sur la sécrétion gastrique
- l'action tissulaire
- le facteur vasculaire.

I - L'ACTION SECRETOIRE

Mise en évidence par LANCASTER (1948), elle fut retrouvée par GRAY et de nombreux auteurs. ASHER et WINKELSTEIN notamment estiment que l'hypersécrétion chlorhydropeptique avoisinerait 200 %, avec la cortisone. Pour FORSHAM, elle serait 2 fois plus importante avec le prednisone.

Plus récemment NICOLOFI (1963) (84) reprenant l'expérience de Dragstedt (1951) chez le chien, conclut que les ulcères gastro-duodénaux sont dus pour une grande part à la sécrétion acide, celle-ci étant en rapport direct avec le taux du cortisol circulant. En effet, l'administration de métopyrone est suivie d'une diminution de la sécrétion acide au niveau de la poche gastrique et entraîne une réduction de la fréquence des ulcérations qui de 80 % poser à 9 %. Le mécanisme de cette action n'est pas connu.

Par contre, de nombreux travaux expérimentaux et cliniques s'élèvent contre cette conception et relèvent que la stimulation sécrétoire est une phase accessoire dans la génèse de l'ulcère. HIRSCHWITZ constate la discordance d'une part des résultats d'un malade à l'autre, d'autre part, entre les résultats des modifications secondaires et l'apparition éventuelle d'ulcère duodénal.

BONFILS LAMBLING (17) sont plus nuancés et distinguent cortisone et delta cortisone : l'action pro-sécrétrice de la delta-cortisone, qui est beaucoup plus nette que celle de la cortisone d'ailleurs inconstante.

Quoi qu'il en soit, l'augmentation de l'activité enzymatique de suc gastrique est incontestablement susceptible de jouer un rôle dans la pathogénie des lésions gastro-duodénales stéroïdiennes, mais sa responsabilité ne saurait n'anmoins être surestimée, car si l'hyperchlorhydrie peut favoriser la constitution, et plus encore l'extension d'un ulcère, on ne voit pas comment elle peut créer la lésion, quand on se rappelle que la corticothérapie réveille certains ulcères sans modifier l'acidité gastrique (GRAY) et d'autre fois déclenche l'hyperchlorhydrie sans que l'ulcère entre en activité.

De plus, une lésion traumatique de la paroi gastrique guérit fort bien même baignée par le suc chlorhydropeptique et même si l'on exagère l'acidité de celui-ci par des injections d'histamine.

II - L'ACTION TISSULAIRE

Les corticoïdes accélèrent le catabolisme protidique et sont des anti-inflammatoires qui abattent les barrières détensives de la sclérose.

Cette double action s'exerce sur les tissus protéiques de la paroi gastro-duodénale et en abaisse ainsi la résistance, ce qui pourrait expliquer les

accidents hémorragiques et perforatifs de la corticothérapie sans faire intervenir l'hyperchlorhydropepsie, pas plus que l'altération du mucus protecteur,

On conçoit très bien que cette double action tissulaire se manifeste au maximum lorsque la paroi gastro-duodénale est le siège de remaniement inflammatoirees récents ou anciens ; c'est le cas de l'ulcère gastro-duodénal artérieur au traitement et "réactivé" par la corticothérapie. De même, on conçoit que les accidents hémorragiques ou perforatifs puissent survenir très rapidement, aussi bien au niveau de l'estomac que de l'intestin, chez des nourrissons dénutris, gravement malades, quelle que soit l'affection en cause. Cliniquement, on a rapporté des cas de perforations pleuro-pulmonaires chez des tuberculeux traités par les corticoïdes ou des perforations intestinales au cours de recto-colites hémorragiques

Pour MENGUY,(77) A.C.T.H. et cortisone, en plus de leur action sur le mucus gastrique, semblent altérer le métabolisme du soufre avec trouble de la synthèse des composés soufrés tels que le sulfate de chondroïtine de la substance fondamentale du tissu conjonctif, d'où diminution de la résistance tissulaire.

Par contre, on voit difficilement que, par cette double action, les corticoïdes puissent créer de toute pièce un ulcère aigu sur une muqueuse absolument saine, et le créer précisément au niveau du duodénum ou à l'estomac.

C'est ainsi que l'on fait intervenir un 3e facteur : le facteur vasculaire.

III - LE FACTEUR VASCULAIRE

Le trouble vasculaire, écrivent LAMBLING, BONFILS est certain, qu'il s'agisse de lésions, d'infarctus hémorragiques observés sur des pièces humaines, ou d'hémorragies sans ulcère, ou encore des lésions précoces observées chez l'animal.

La nature de ce trouble est, selon toute vraisemblance, fonctionnelle. Il paraît surtout être marqué par une vaso-dilatation mais on sait que celle-ci peut coïncider avec un état de vaso-constriction d'autres territoires, le trouble n'est pas obligatoirement identique sur toute la surface de la paroi gastro-duodénale.

Sans doute dans certains cas le trouble vasculaire est-il le véritable primum movens des lésions que les effets sécrétoires et tissulaires de la corticothérapie viendront étendre et accentuer. L'histologie met en évidence dans ces os, "des dilatations capillaires considérables qui traversent toute l'épaisseur de la muqueuse et communiquent avec la sous-muqueuse, conduisant ainsi à des hémorragies sans qu'il existe d'ulcération de la surface de revêtement" BONFILS.

Cependant, note le même auteur, des altérations superficielles de la muqueuse coïncident souvent avec ces puits capillaires et créent une épithéléite érosive ; décapage des couches superficielles avec abrasion des talus inter-cryptiques.

C'est alors que l'on peut faire intervenir un :

IV - 4e facteur, à savoir un <u>trouble spécifique de l'action corticoïde sur le mucus gastrique</u>.

La défense de la muqueuse s'exerce essentiellement grâce au mucus.

Il constituerait une première ligne de défense adhérente, imperméable, cohérente, absorbante sans cesse remaniée, sans cesse remplacée.

Une hypothèse ajoute à ce premier système de dépense une 2e ligne représentée par les cellules de la surface de la muqueuse.

Comment expliquer les défaillances qui peuvent intervenir dans ce système de protection muqueuse et rompre l'équilibre ?

MENGUY observe que A.C.T.H. et cortisone dépriment la sécrétion du mucus gastrique. De plus, il note une diminution du taux de renouvellement de la couche des cellules épithéliales de surface. Par quel mécanisme ? Ceci reste inconnu.

<u>En conclusion</u> :

La pathogénie des lésions gastro-duodénales, perforatives et hémorragiques d'origine stéroïdienne, reste encore obscure et extrêmement controversée. Les lésions surviennent indépendamment de la voie d'administration des drogues, l'éventualité de leur action locale directe sur la muqueuse gastro-duodénale est donc à écarter définitivement.

Quant aux autres facteurs envisagés :

- hyperchlorhydropepsie gastrique
- diminution ou anomalie de composition du mucus protecteur
- trouble vasculaire

aucun n'est entièrement satisfaisant et n'explique à lui seul la création des lésions.

En définitive, il semble que ces dernières résulteraient surtout de l'action tissulaire générale des hormones à laquelle s'intègreraient les facteurs sécrétoires et vasculaires. Ce trouble trophique étendu à tous les étages du tube digestif, pourrait être la cause des perforations de l'estomac du grêle et du côlon survenant au cours de l'hormonothérapie.

La fréquence plus élevée des complications gastro-duodénales peut être attribuée à l'action corrosive du suc gastrique qui s'exercerait d'autant mieux que la muqueuse est atrophiée, la barrière du mucus protecteur amoindrie et que, mais de façon inconstante surtout chez l'enfant, la concentration chlorhydrique est augmentée.

LES TABLEAUX CLINIQUES

Une notion doit être d'emblée soulignée chez tout malade examiné pour hémorragie digestive ou péritonite : l'interrogatoire minutieux doit toujours rechercher la notion d'un éventuel traitement stéroïdien récent ou ancien.

Ceci dit, les tableaux cliniques réalisés par les accidents gastro-duodénaux d'origine stéroïdienne, sont polymorphes mais dominés chez l'enfant par la notion de latence clinique des accidents les plus graves, la fréquence de perforation et des hémorragies survenant précocement, des ulcères se manifestant le plus souvent par leur complication.

I - L'ULCERE GASTRO-DUODENAL NON COMPLIQUE

C'est le plus souvent l'apanage du grand enfant (il n'est guère retrouvé chez le nourrisson) sans qu'il existe pour autant un âge de prédilection.

1 - Symptomatologie

Un certain nombre de symptômes, le plus souvent discrets et banaux, doivent attirer l'attention chez tout enfant soumis à une corticothérapie. Ce sont :

a - Les douleurs

Elles ne possèdent pas les mêmes caractéristiques que chez l'adulte : Plus l'enfant est jeune, plus la symptomatologie est atypique.

Il s'agit le plus souvent de douleurs abdominales diffuses ou péri-ombilicales, non rythmées par les repas, rarement calmées par les aliments. Leur

intensité est variable, dans certains cas elles surviennent la nuit et réveillent l'enfant : c'est alors un signe de valeur (observation II) ; ailleurs il s'agit de "vagues douleurs abdominales ou épigastriques" (observation de MOZZICONACCI(82)).

Ces douleurs sont souvent difficiles à interpréter et ne retiennent pas l'attention pour différentes raisons :

- d'une part, elles sont banales et fréquentes chez l'enfant
- d'autre part, les douleurs abdominales, même intenses, fait habituellement partie de la symptomatologie de certaines des maladies ayant activé la corticothérapie. C'est le cas dans le R.A.A., le syndrome néphrotique, (observation CATHALA), le purpura rhumatoïde (notre observation n° III).

Il faut toutefois noter que ces douleurs, intense ou non, sont très souvent retrouvées (parfois à postériori) dans les observations de la littérature. Elles ne manquent dans aucunede nos observations.

b - Les nausées, les vomissements

Sont fréquents mais inconstants;ils ne manquent dans aucune de nos observations. Chez le jeune enfant, l'anorexie, le refus de manger les remplacent.

c - Hématémèse - meloena

Ce sont deux symptômes de la plus haute valeur : toute hématémèse, si minime soit-elle, tout meloena, même isolé et de faible abondance, doivent faire rechercher systématiquement l'ulcère gastro-duodénal avec acharnement.

KARSTROM retrouve un meloena chez 28 % des 184 enfants porteurs d'un ulcère gastro-duodénal.

d - Il en est de même pour toute anémie hypochrome dont on ne retrouve pas la cause.

Dans notre observation n° 1, l'enfant présentait des douleurs abdominales diffuses, modérées mais continues et des vomissements à toute tentative d'alimentation.

Après avoir éliminé une urgence abdominale, le diagnostic d'ulcère gastrique a été affirmé par la radiographie 4 jours plus tard, le tubage gastrique (fait au même moment) ramenait du sang digéré.

En conclusion :

Tous ces symptômes qui ont le mérite d'attirer l'attention sur le tube digestif, ne permettent à eux seuls en aucun cas, de faire un diagnostic certain. Celui-ci sera affirmé grâce à la radiographie.

2 - Le diagnostic

La radiographie demeure l'élément essentiel du diagnostic. Faite dans de bonnes conditions, elle doit donner les mêmes images que chez l'adulte (DUHAMEL)[36-37].

a - Conditions d'examen

Le radiologue qui examine l'enfant doit être habitué à la pédiatrie. Les difficultés tiennent au fait que l'estomac de l'enfant est petit et qu'il est difficile d'obtenir une bonne immobilisation, en particulier respiratoire.

Les ennuis sont actuellement écartés par la possibilité de temps de pose très court, par la spécialisation de radiologie d'enfants pour le tube digestif, par la télévision, l'amplificateur de brillance et le radiocinéma où les mouvements de l'enfant deviennent un inconvénient mineur.

Outre un appareillage correct, cet examen radiologique demande beaucoup de patience et de minutie.

Amplificateur de brillance et radiocinéma, précieux chez l'adulte pour l'étude des cas douteux, deviennent dans ces même cas, indispensables chez l'enfant où les méthodes de diagnostic d'appoint comme la gastroscopie sont difficilement utilisables. Toutefois, ils ne sauraient dispenser des documents radiographiques.

b - Les documents radiographiques

On prendra : (BERAUD)[10]

- un cliché simple debout-couché, dont on ne saurait se passer en aucun cas et qui prennent toute leur valeur en cas de perforation aiguë,
- un repas baryté en petite quantité (20 à 50 cc. selon l'âge) pour obtenir de bonnes images gastriques en couche mince ; position debout ou couchée,

- la série duodénale est composée de plusieurs clichés centrés sur le cadre, en décubitus ventral, oblique,

- éventuellement nouvelle série après primperan, (soit en gouttes pédiatriques (3 gouttes/kg.) soit en I.M.) qui accélère le transit et assure une relaxation du bulbe, facilitant la mise en évidence de l'ulcère.

c - Les images

- Il peut s'agir d'images très typiques d'addition sur la grande courbure, parfaitement dessinées (DUHAMEL). Ce sont des niches à fond plat, taillées à l'emporte-pièce. Elles sont caractérisées par leurs bords nets, leur aspect "en bouchon de champagne" ou "en bouton de chemise" (selon la taille).

- L'image ulcéreuse est souvent moins évidente et il s'agit d'un petit spécule, peu débordant, parfois incapable de retenir la substance opaque et passant ainsi inaperçu (TRANSMUSHIER (100). TRAN The NGHIEP)

- Les images les moins caractéristiques ressemblent aux niches de Curveilhier mais la taille est plus importante, les bords sont souples, et il manque certains signes indirects à savoir :

- pas de convergence nette des plis
- pas d'"ulcus wall".

Quand les images sont douteuses, il ne faut pas hésiter à refaire de nouveaux clichés en profitant d'une époque où l'enfant souffre particulièrement. On arrive ainsi presque toujours à obtenir des images tout-à-fiat typique.

Dans nos observations, une image de niche a été retrouvée au premier examen dans 3 cas, (observation I, II et III), l'une d'elle, qui était centro-bulbaire, fut mise en évidence après compression.

d - Siège des lésions

Chez l'enfant, l'ulcère peptique en général (sans préjuger de la cause) siège surtout sur le duodénum.

KALRSTROM (63) 1964 étudiant 184 enfants ulcéreux trouve :

85 % d'ulcères duodénaux
14 % d'ulcères gastriques
1 % d'ulcères gastrique + duodénal.

Or, en ce qui concerne l'ulcère stéroïdien, il siège surtout au niveau de l'estomac et plus particulièrement sur la grande courbure (DUHAMEL)[36].

Dans nos observations, l'ulcère était duodénal dans un cas (observation IV) et gastrique chez les 3 autres, un sur la grande courbure (observation III, les deux autres sur la petite courbure (I et II)

Dans les 48 observations de la littérature on retrouve :

ulcère gastriques : 15
perforations : 7
soit 22 localisations gastriques

ulcères duodénaux : 15
perforations duodénales : 4
soit 19 localisations duodénales.

3 - Traitement

En cas d'ulcère créé par les cortisoniques, la durée du traitement sera le plus souvent relativement brève, guidé par un contrôle radiologique à court terme. Il pourra être arrêté dès la disparition totale des images moyennant quoi, et en l'absence de complications immédiates, on peut espérer une guérison rapide et définitive de la lésion. Dans notre observation IV la guérison clinique et Rx. fut obtenue en 2 mois.

Le traitement médicamenteux sera celui de l'ulcère banal. Il vise à neutraliser la sécrétion acide, à la freiner, à protéger la muqueuse et à obtenir la cicatrisation de l'ulcère. Il comprend :

1) Des antispasmodiques

Ils agissent en réduisant la motilité et à un moindre degré, la sécrétion gastrique, on utilise principalement :

- la teinture de belladone.

Il faut s'assurer que la préparation est fraîche. On donne en moyenne 5 gouttes 3 fois par jour (au début des trois repas

- l'atropine sulfate neutre d'atropine ou soluté de bromure d'atropine X gouttes/kg./24 heures, ces deux produits peuvent être utilisés per os ou par voie intraveineuse.

2) Pansements gastriques, protecteur de la muqueuse, ces médicaments réalisent une protection de la zone ulcérée en s'opposant à l'attaque acide. La protection sera d'autant plus efficace que la répartition du produit sera meilleur.

- Les sels de Bismuth restent très utilisés (mis à part le sous-nitrate de Bi, formellement contre-indiqué chez l'enfant). On prescrit surtout le carbonate de Bismuth.

- Les gels médicamenteux faciles à utiliser chez l'enfant. Le phosphate d'alumine s'administre : la dose de 1 à 2 cuillère à café une heure avant les repas.

3) Alcalins et neutralisants de l'acidité gastrique

Ces produits qui ont pour but de neutraliser directement l'acidité gastrique sont peu utilisés chez l'enfant.

On prescrit principalement le carbonate de calcium.

4) Les médicaments anti-inflammatoires sont très importants :

Ils ont pour but d'accélérer la cicatrisation de l'ulcère. On utilise principalement l'oxyferriscorbone sodique, sous forme d'injection I.M. ou I.V. à raison d'une injection quotidienne pendant 10 jours, puis une injection par semaine pendant 3 semaines, si nécessaire.

5) La vitamine C

Sera associée à ce traitement. Elle possède des propriétés cicatrisantes intéressantes. On la donne par voie parentérale à doses élevées.

6) Enfin les sédatifs seront souvent utiles.

En cas de nécessité, la corticothérapie peut être reprise dès l'institution du traitement anti-ulcéreux en diminuant progressivement les doses ou en changeant de corticoïde.

II - LES COMPLICATIONS : les hémorragies des perforations

Il est habituel de constater chez l'adulte une latence clinique particulière pour des accidents digestifs de la corticothérapie, notamment les perforations. Hormis la douleur qui est souvent retrouvée dans l'histoire de ces

malades, de nombreux symptômes n'apparaissent que tardivement ou même font totalement défaut, la contraction pariétale en particulier (SAKKA).

On évolue généralement à 50 % environ les cas dont la clinique est trompeuse ou atypique ; SIGUIER fait remarquer : "que les plus redoutables péritonites secondaires à ces perforations masquées par les effets de l'hormone, ont pu évoluer avec un minimum de symptômes dont la discussion elle-même a fait surseoir les meilleurs chirurgiens et finalement conduisit les malades à la mort".

De telles anomalies symptomatiques se retrouvent chez l'enfant mais leur gravité y est incomparablement plus grande, en particulier chez le nourrisson.

A - CAS DU NOURRISSON ET DU PETIT ENFANT

Un certain nombre d'auteurs (chirurgiens pour la plupart) étudiant les complications des ulcères gastro-duodénaux de l'enfant, sans préjuger de la cause, font d'emblée la distinction entre :

les enfants âgés de moins de 1 an et les autres (LEIX).
(61)

Certains auteurs (JONHSON) excluent de ce groupe la période néo-natale (0 à 15 jours) et y font entrer les enfants de 1 à 2 ans.

Quoi qu'il en soit, il semble que l'ulcère gastro-duodénal du très jeune enfant (en dessous de 2 ans) ressemble beaucoup à l'ulcère aigu de stress ; les complications (hémorragies et perforations) y sont particulièrement précoces et graves entraînant une haute mortalité.

Il s'agit le plus souvent d'enfants dystrophiques, en très mauvais état général hospitalisé pour une maladie grave.
(98)

SPENCER rapporte une série de 476 ulcères gastro-duodénaux chez l'enfant. La mortalité globale fut de 18 % 2/3 des enfants qui sont morts avaient moins de 1 an.

Donc, en dehors de toute corticothérapie, l'ulcère gastro-duodénal du petit enfant est caractérisé par sa

- Voyons maintenant le cas des nourrissons soumis à une corticothérapie, quelle que soit la maladie ayant motivé le traitement.

Dès 1962, Constantinesco constate l'accroissement de la fréquence des accidents digestifs chez le nourrisson. Sur 308 autopsies effectuées chez tous les nourrissons décédés pour des causes diverses pendant les années 1960 et 1961 ont été décelés 4 cas d'ulcères gastro-duodénaux parmi lesquels deux avaient reçu des corticoïdes (0,6 % ulcères supposés cortisoniques du total des enfants décédés).

- Sur 105 nourrissons décédés pendant l'année 1962 et nécropsiés, on a trouvé 7 cas d'ulcères gastro-duodénaux mais qui cette fois étaient tous survenus chez des enfants ayant reçu une corticothérapie les jours précédant leur mort.

Donc 6,6 % d'ulcères probablement cortisoniques sur un total de 105 enfants décédés. Leur origine exclusivement cortisonique est difficile à prouver.

Les statistiques de la même année signalent la présence d'ulcères gastro-duodénaux dans un pourcentage de 0,8 à 1 % chez les nourrissons en dehors de la corticothérapie. Le fait que le pourcentage de ces ulcères augmente de 0,6 % à 6,6 % autorise à envisager leur origine cortisonique, malgré la réserve faite antérieurement.

L'aspect clinique

- Il s'agit le plus souvent d'enfants en mauvais état général, hospitalisés pour bronchopneumonie, encéphalite, entérocolite traînante (Constantinesco), toxicose (CATHALA). La corticothérapie a été justifiée par l'état extrêmement grave de ces cas.

L'accident hémorragique digestif (hématémèse ou meloena) survient brutalement en règle avant le 10e jour de l'introduction de la corticothérapie.

Les manifestations cliniques de la période terminale sont presque toujours les mêmes :

- météorisme abdominal très souvent
- hématémèses abondantes ou isolées parfois remplacées par des vomissements, "marc de café",
- meloena

ces hémorragies entraînent un collapsus, le plus souvent irréversible.

Dans l'observation de CATHALA la mort est survenue le 2e jour sans qu'aucune symptomatologie digestive n'ait été notée. Il s'agissait d'une volumineuse perforation gastrique.

Outre le traitement médical indispensable (comportant une réanimation, des transfusions, traitement de la maladie en cause) le traitement chirurgical s'impose au moindre doute et le plus tôt possible si l'on veut réduire l'effroyable mortalité. (JONHSON)[61].

La préférence est accordée, dans ces cas aux interventions les plus simples :

fermeture de la perforation

suture du vaisseau qui saigne.

Le traitement prophylactique est primordial : une attitude très prudente ainsi que la réduction au minimum nécessaire (48 à 72 heures) de l'utilisation de la corticothérapie pour les nourrissons présentait un très mauvais état général, une maladie sévère devrait faire diminuer le nombre des accidents gastro-duodénaux. J. MARIE, sur 200 nourrissons traités pendant 24 à 72 heures par l'hydrocortisone pour une toxicose, ne signale aucun accident digestif.

B - CAS DE L'ENFANT PLUS GRAND (AU-DESSUS DE 2 ANS)

I - LES HEMORRAGIES

Elles sont souvent révélatrices des lésions gastro-duodénales d'origine corticothérapiques.

Elles nécessitent lorsqu'elles sont abondantes ou répétées, une hospitalisation immédiate en milieu chirurgical sous surveillance de tous les instants. Leur aspect est variable. Il peut s'agir soit :

a - soit d'hémorragie digestive occulte qui doivent être systématiquement recherchées chez les enfants soumis à la corticothérapie. Leur fréquence est bien plus élevée que celle des accidents cliniques évidents. Elles ont cependant parfois une traduction clinique et peuvent expliquer certaines anémies.

Dans notre observation II, l'attention de la mère avait été attirée plusieurs jours avant l'accident hémorragique ayant motivé l'hospitalisation, par une pâleur notable, sans qu'il soit noté à ce moment là d'hématémèses ou de meloena visible. Pourtant, l'hypochromie retrouvée à l'entrée (8 g. %) montrait bien que l'enfant saignait depuis longtemps.

Ces hémorragies ont une valeur pronostique considérable et doivent faire interrompre le traitement stéroïdien dès que cela est possible.

b - A l'opposé, il est des hémorragies foudroyantes immédiatement mortelles par anémie aiguë, au-dessus de toute ressource thérapeutique (BOLAND, BICKEL, POUYAN), GOOD-SMITH - CONSTANTINESCO - MOZZICONACCI - LANGER.

c - Outre ces deux extrêmes, se placent les hémorragies de moyenne abondance.

Qu'il s'agisse d'hématémèse ou d'hémorragies intestinales, le tableau clinique est plus ou moins alarmant,

- dans l'hématémèse, brusquement le malade rejette mêlé à des débris alimentaires par la bouche, soit du sang rouge, soit des vomissements" marc de café", plus ou moins abondants.

Des douleurs épigastriques ou même abdominales diffuses précèdent souvent l'hémorragie mais ne sont pas constants. (Elles sont survenues dans 2 de nos observations II, III.

Habituellement cette hématémèse est suivie d'un meloena. La selle hémorragique d'origine gastro-duodénale est liquide, noirâtre, comparable à du goudron (DUPUY)(39).

A l'examen clinique :

La peau et les muqueuses sont décolorées, le malade est couvert de sueurs, a soif, ses extrémités sont froides.

La respiration est rapide et superficielle. Parfois il se plaint de vertiges qui peuvent aller jusqu'au malaise lipothymique (observation IV).

Le pouls est petit, rapide, filant, la T.A. est effondrée.

L'examen clinique est par ailleur négatif, l'abdomen est souple, indolore ou légèrement sensible au niveau de la région épigastrique. La négativité

même de cet examen est déjà un argument diagnostique puisqu'on ne retrouve aucun signe en faveur d'une autre étiologie : pas d'hépatosplénomégalie, pas d'ictère, pas d'ascite ni de circulation collatérale, pas de tumeur abdominale, enfin aucune trace de syndrome hémorragique.

L'abondance de l'hémorragie sera appréciée sur :

a - **L'aspect de l'enfant** :

- pâleur impressionnante
- extrémités froides
- lividité cyanique
- absence de recoloration de la tache blanche imprimée sur le front par la pression du doigt.

b - Le pouls petit, mou, filant, "imprenable" est de signification plus fâcheuse qu'un pouls rapide.

c - La T.A. C'est elle avant tout qui importe

C'est sur elle que l'on se basera principalement pour situer l'abondance et la rapidité des transfusions.

Conduite à tenir

En présence d'une hémorragie digestive grave, ou d'une hémorragie de moyenne abondance mais qui se répète, il importe de mener de front la réanimation, l'enquête diagnostique et la discussion chirurgicale.

a - Les mesures immédiates seront :

1 - La mise en place d'une sonde d'aspiration gastrique

Elle peut avoir une certaine valeur hémostatique lorsqu'elle parvient à vider l'estomac du sang qu'il contient, mais surtout elle renseigne sur la persistance ou la reprise du saignement lorsqu'elle continue à ramener du sang rouge. L'éventualité inverse par contre ne prouve pas que l'hémorragie est arrêtée, surtout si elle est d'origine duodénale.

Il faut souvent contrôler sa perméabilité et chercher à "décailloter". Ce "décaillottage" est important pour deux raisons : dans certains cas de

saignement diffus, la mise à plat de l'estomac bourré de caillots favorise l'arrêt de l'hémorragie ; d'autre part, la présence de ceux-ci gêne l'interprétation des images radiologiques.

2 - Les transfusions de sang total, isogroupe le iso Rh. sont l'élément essentiel du traitement. On perfuse d'abord à un rythme rapide jusqu'au rétablissement de la T.A., puis à un rythme lent jusqu'à normalisation de l'hématocrite. Les quantités de sang perfusé seront notées.

3 - L'établissement de feuilles de surveillance

S'inscrivent d'abord de quart d'heure en quart d'heure, puis d'heure en heure, la courbe de T.A. et du pouls. Elle permet d'adapter aux besoins le rythme et le volume des transfusions et de détecter sans retard une aggravation ou une récidive de l'hémorragie.

C'est la réponse aux transfusions qui constitue le meilleur critère pour diagnostiquer soit l'arrêt soit la continuation ou la reprise des hémorragies (ADLOFF).

4 - Détermination biquotidienne du taux de G.R. et de l'hématocrite

Les examens ont moins d'intérêt immédiat mais seront utiles ultérieurement pour guider la réanimation. Ils permettent à eux seuls parfois, lorsque l'hémorragie semble arrêtée, d'apporter par une chute inopinée des chiffres, la preuve d'une récidive hémorragique que la clinique seule pourrait tarder à fournir.

5 - Outre, les transfusions de sang, la réanimation comporte :

- un apport calorique perfusion de sérum glucosé isotonique.
- des antibiotiques de couverture à large spectre
- des hémostatiques
- des sédatifs
- antispasmodique et cicatrisants (atropine et + oxyferriscorbone

et surtout la corticothérapie ne sera en aucun cas arrêtée. On la continue sous forme d'hydrocortisone en injection I.V. répartie sur les 24 heures. Cette hydrocortisone sera les jours suivants progressivement diminuée. Toutes ces drogues seront notées sur la feuille de réanimation.

b - L'enquête étiologique

Elle est menée parallèlement à ces mesures thérapeutiques. Elle comporte :

1) Un interrogatoire qui devra préciser :

- La nature, la durée, les doses de l'hormone administrées ainsi que la maladie traitée par cette dernière, les médications associées (en particulier, aspirine, phénylbutazone, réserpine).

On ne manquera pas de rechercher l'existence éventuelle d'ul ulcère gastro-duodénal antérieur à la corticothérapie.

2) L'examen radiologique d'urgence par transit baryté

Il sera toujours précédé par un cliché de l'abdomen sans préparation car chez l'enfant une hémorragie digestive peut être révélatrice d'une perforation qui, dans 50 % des cas (BEAN), est atypique, avec réaction péritonéale minime, pouvant passer totalement inaperçue.

La découverte d'un pneumo-péritoine conduira l'enfant sur la table d'opération en urgence.

L'examen radiologique par transit baryté peut être entrepris dès la mise en route de l'aspiration gastrique et des transfusions. Il doit pour la plupart des auteurs, être pratiqué systématiquement, sauf en cas d'hémorragie cataclysmique, tellement profuse qu'elle déborde d'emblée les perfusions de sang et conduit au plus vite le malade sur la table d'opération.

L'interprétation des images radiologiques est souvent rendue difficile par la présence des caillots au niveau de l'estomac (observation II). Aussi certains auteurs préconisent-ils un lavage gastrique préalable.

c - Y-a-t-il une indication chirurgicale ?

Cette indication est déterminée avant tout par :

- l'évolution de l'hémorragie
- l'état de l'enfant du fait de la maladie ayant motivé la corticothérapie.

1) Si l'hémorragie s'arrête rapidement et franchement après quelques heures de réanimation, que l'aspect clinique, la T.A. et les constances hématologiques restent stables après suspension des transfusions, il n'y a aucune raison d'intervenir, d'autant plus que, une fois le cap critique passé, les lésions dues à la corticothérapie guérissent sans laisser de séquelles.

Si la radio d'urgence par transit baryté a mis en évidence un ulcère, celui-ci sera traité médicalement jusqu'à la guérison clinique et radiologique.

Toutefois, une surveillance particulièrement attentive sera maintenue (recherche de sang dans les selles, contrôles radiologiques dans les cas où la corticothérapie ne peut être interrompue du fait de la maladie
Certains auteurs font état d'enfants chez lesquels on a pu continuer la corticothérapie après la survenue de complication hémorragique digestive (CARCASSONNE : 2 observations).

2) Si l'hémorragie ne s'arrête pas :

Qu'on est obligé de poursuivre au-delà de quelques heures la perfusion de sang pour maintenir l'équilibre circulatoire, ou bien si elle récidive après un arrêt temporaire, des mesures visant à obtenir une hémostase définitive s'imposent. Deux cas peuvent se présenter :

- ou bien l'enfant est capable de supporter un acte chirurgical
- ou bien, en raison de la gravité de la maladie associée, la chirurgie est impossible ou momentanément contre-indiquée.

a - L'enfant est capable de supporter un acte chirurgical

Dans ce groupe, il faut différencier plusieurs cas :

1) l'origine de l'hémorragie est inconnue (la radio barytée faite en urgence n'a rien montré) et on a l'impression d'être rapidement débordé par l'importance du saignement.

Dans ce cas, il faut intervenir en urgence car on a toutes les chances de trouver une hémorragie artérielle en jet. Seule l'hémostase chirurgicale permettra d'obtenir une remontée tensionnelle et d'éviter les graves dangers, cérébraux et rénaux, d'une hypotension prolongée.

Une simple ligature de l'artère suffit.

Parfois, on découvre des exulcérations aiguës superficielles de la muqueuse, le plus souvent multiples, au fond desquelles se voient une petite artériole saignant en jet. L'hémostase est alors en général obtenue facilement par une suture transfixiante en X, les résultats chirurgicaux seront d'autant meilleurs que l'opération a été décidée plus précocement.

2) L'hémorragie est abondante et ne s'arrête pas ; le transit baryté fait en urgence a mis en évidence un ulcère gastrique ou duodénal.

Ici encore, l'intervention s'impose. L'expérience prouve que dans ces cas on retrouve souvent une ulcération artérielle. On se contente de suturer l'ulcère et de ligaturer l'artère.

3) L'hémorragie est de moyenne abondance mais ne s'arrête pas spontanément. D'autre part, le transit baryté fait en urgence n'a rien montré.

C'est dans ces cas qu'un diagnostic étiologique précis est précieux. en effet, il peut s'agir d'une gastrite hémorragique diffuse pour laquelle la chirurgie n'offre pas de solution satisfaisante d'hémostase.

On dispose alors, du moins chez l'adulte, de deux moyens de diagnostic assez récents qui sont :

- l'examen endoscopique
- l'artériographie

a - L'endoscopie d'urgence

Cette méthode, encore peu pratiquée en France, est utilisée par de nombreux auteurs étrangers, en particulier aux U.S.A., surtout depuis l'apparition des endoscopies souples (fibroscopes).

Les résultats sont très encourageants chez l'adulte. Récemment, PALMER (85) a pu grâce à l'utilisation de cet examen combiné à la radiographie, établir un diagnostic précis de 93 % des hémorragies survenues ches 1.400 malades. L'endoscopie seule a permis le diagnostic dans 60 % des cas.

Cet examen doit être considéré comme une urgence chirurgicale et doit se pratiquer sur un malade réanimé (transfusions, déchoquage), après anesthésie locale ou générale (les avis diffèrent selon les auteurs). Un lavage gastrique préalable est conseillé, voire indispensable (DEGRADI (32)).

Si un transit baryté a été fait en urgence, il faudra attendre que la baryte soit évacuée avant de pratiquer cette endoscopie, ce qui demande plusieurs heures. Aussi, certains auteurs préfèrent-ils utiliser d'emblée cet examen qui, selon eux, donnerait un plus grand pourcentage de diagnostics positifs.

b - L'artériographie :

Elle peut et doit être faite en période hémorragique pour avoir les meilleures chances de succès en urgence ; elle doit être pratiquée par une équipe entraînée, prenant le pas sur les examens barytés. Elle mettra en évidence le saignement qui prendra alors une grande valeur localisatrice (BENNET)[18].

Quand la demander ? Il est évident que si les hémorragies sont peu abondantes et ne posent pas de problèmes d'urgence, on peut estimer avant tout son temps et faire les examens radiologiques standards.

Ce n'est que devant leur négativité que l'on envisagera de faire une artériographie coeliomésentérique, mais même dans ce cas, il faudra envisager la possibilité d'une reprise plus importante de l'hémorragie posant alors le problème d'urgence.

Cet examen ne présente aucun risque (BENNET)[8] ; il est beaucoup moins fatiguant qu'un examen baryté, et de plus, il est faisable sur un malade en réanimation. Par ailleurs, il a l'avantage de permettre n'importe quelle autre investigation dans les heures qui suivent.

Dans notre observation IV, l'artériographie a été discutée au moment de la reprise des hémorragies après ablation de la sonde de réfrigération gastrique. L'examen baryté demandé en urgence, était ininterprétable en raison de la multitude des caillots.

Le très mauvais état général de l'enfant interdisant de toute façon une intervention chirurgicale, on décida de reprendre la réfrigération gastrique sans faire l'artériographie. La mort est survenue deux jours plus tard.

Quoi qu'il en soit, ces deux examens, endoscopie et artériographie, utilisé depuis peu chez l'adulte, ne sont pas à notre connaissance en cas pratiqué chez l'enfant et il est difficile de tirer des conclusions ou des indications précises. Néanmoins il semble que leur utilité puisse s'affirmer dans les années à venir.

Pour conclure : si on a pu établir un diagnostic de gastrite hémorragique, ou d'ulcération superficiels multiples de la muqueuse gastrique, l'intervention chirurgicale n'est pas d'emblée indiquée, même en cas de persistance de l'hémorragie. On peut raisonnablement entreprendre une réfrigération gastrique qui trouve ici une indication privilégiée. En effet, la réfrigération gastrique modérée présente chez de tels malades un double intérêt diagnostique et thérapeutique. L'efficacité du froid signe tout d'abord l'origine oeso-gastro-duodénale de l'hémorragie, tout saignement situé au-delà du 2e duodénum n'étant pas influencé, même partiellement. De plus, un tarissement de l'hémorragie témoigne dans la majorité des cas d'un ulcère aigu ou d'une gastrite hémorragique.

A l'opposé, un saignement qui ne diminue que de 50 à 70 %, après 24 à 36 heures de réfrigération doit faire suspecter fortement une hémorragie artérielle en jet (HUGUET, MALAFOSSE[72] LEVY[74]). Dans ce cas, on intervient chirurgicalement.

Rappelons brièvement quelques notions sur la réfrigération gastrique modérée.

Les bases physiologiques de cette méthode thérapeutique ont été établies par l'expérimentation réalisée par WANGENSTEEN[102] et son école. Un refroidissement de la paroi gastrique entre 10 et 15°C. entraîne une chute brutale de l'activité enzymatique et de la sécrétion dont le volume est diminué d'environ 75 %. L'hypothermie entraîne de plus, une diminution considérable de la mobilité et une réduction de 60 à 75 % du flux sanguin gastrique avec vaso-constriction particulièrement nette au niveau des vaisseaux de la sous-muqueuse gastro-duodénale. Ce fut tout le mérite des équipes de WANGESTEEN et de HOLT d'appliquer cette méthode au traitement des grandes hémorragies gastro-duodénales dès 1958.

Une première machine, réalisée avec des moyens de fortune, a été progressivement améliorée. L'emploi de l'appareil actuel (breveté par le C.N.R.S. en 1967) est extrêmement simplifié grâce à la sonde nasale à double courant agissant en circuit fermé et grâce à l'automatisme de l'élément réfrigérant. LOYGUE. N'abaissant pas la température de la paroi gastrique au-dessous de 30°C., elle n'a pas d'effets généraux secondaires et son innocuité permet, si besoin est, d'opérer secondairement sans morbidité particulière, toutes qualités qui lui

confèrent une grande efficacité sur les ulcères aigus de stress des gastrites hémorragiques et des hémorragies médicamenteuses (LEVY, MALAFOSSE, CHARLOS, LOYGUE).

Cependant, cette technique nécessite un appareillage particulier, une surveillance médicale. Elle ne saurait remplacer le traitement chirurgical lorsque celui-ci s'impose chez un malade en mesure de supporter une intervention.

b - La chirurgie est impossible ou momentanément contre-indiquée.

Dans ce cas, c'est à la réfrigération gastrique que l'on s'adresse d'emblée. On s'efforcera néanmoins d'établir un diagnostic étiologique précis, pour le cas où l'hémorragie reprendra après arrêt de la réfrigération. On intervient alors chirurgicalement si l'état de l'enfant le permet.

Deux de nos enfants ont subi une réfrigération gastrique modérée (observation II et III).

Dans les deux cas, elle fut décidée en raison de la persistance des hémorragies et du mauvais état général des enfants, interdisant toute intervention chirurgicale.

Dans l'observation n° III :

Le transit baryté avait mis en évidence un ulcère gastrique. La réfrigération gastrique a été spectaculaire, les hémorragies cèdant au bout de quelques heures et ne se reproduisant plus même après retrait de la sonde gastrique. Malheureusement, d'autres problèmes viennent compliquer l'évolution et brusquement, alors que le problème hémorragique ne s'était pas reposé, l'enfant décède 12 jours après le début de la réfrigération dans un tableau de collapsus.

L'autopsie met en évidence une vaste exulcération pré-pylorique le long de la petite courbure et un petit ulcère en voie de perforation juste au-dessus.

Dans l'observation IV :

La réfrigération a été moins rapidement spectaculaire, les hémorragies ont cédé entre le 5e et le 6e jour. L'hématocrite et la N.F.S. étaient redevenus normaux. Quelques heures après le retrait de la sonde gastrique, les hémorragies ont repris sans discontinuer et l'enfant meurt 2 jours plus tard.

Dans ces deux cas, la réfrigération a été efficace mais n'a pu à elle seule, guérir définitivement la lésion ayant entraîné l'hémorragie. De nombreux auteurs (LEIX, ROSEMAN (69) en particulier) sont "particulièrement impressionnés par le rôle de la maladie associée" qui, si elle est grave, va entraîner la mort au cours ou au décours de l'accident hémorragique.

Le problème de la réintervention

- Il peut se poser en cas de récidive de l'hémorragie. On choisira alors de préférence, une intervention conservatrice :

  - vagotomie - pyloroplastie - ulcéroraphie
  - vagotomie - autrectomie
  - gastro-jéjunostomie.

- Dans certains cas du fait de l'étendue et de la gravité des lésions, on sera amené à faire une gastrectomie le plus souvent sub-totale.

Cette gastrectomie que l'on tente d'éviter le plus possible chez l'enfant, n'implique pas nécessairement les complications et les inconvénients que l'on serait tenté de lui attribuer à priori tels le , le retard de développement staturo-pondéral, l'anémie. La littérature fournit d'assez nombreux cas isolés de gastrectomies chez le petit enfant avec surveillance prolongée et investigations systématiques du métabolisme des hydrates de carbone, des protéines et des lipides. MOORE (77bis) rapporte 113 cas d'enfants de moins de 12 ans gastrectomisés dont 84 purent être suivis et montrèrent un développement normal.

- La réfrigération gastrique a été utilisée avec succès dans certains cas de reprise des hémorragies après intervention chirurgicale.

FARBER (44) expose le cas d'un garçon de 7 ans opéré pour un ulcère perforé et chez lequel, quelques jours plus tard, se produit une hématémèse massive. Craignant une gastrite hémorragique, la réfrigération gastrique est entreprise et entraîne l'arrêt du saignement et la guérison.

II - LES PERFORATIONS

Ici le problème est à la fois plus difficile et plus simple :

- plus difficile en ce qui concerne le diagnostic clinique de la perforation survenant chez un enfant soumis à la corticothérapie

- plus simple en ce qui concerne la conduite à tenir, une fois le diagnostic de perforation établi. En effet, la perforation est une indication à l'opération "immédiate" (SPENCER)[98]

a - Cliniquement :

Ce qui caractérise avant tout la perforation gastro-duodénale d'origine stéroïdienne, c'est son atypie, sa discrétion, voire même sa latence clinique presque complète (observation de GOOD-SMITH ; FONTAN BEAU). Hormis les douleurs abdominales qui surviennent fréquemment avant l'accident, mais non de façon constante, la défense, la contracture abdominale font habituellement défaut. L'abdomen est souple, peu douloureux. Par contre, un élément semble fréquemment rapporté. C'est le "météorisme abdominal", témoin d'une gêne du transit. (LINES - FUKS-CONSTANTINESCO, CATHALA).

L'apparition d'un oedème de la paroi est une confirmation du diagnostic et habituellement il est déjà beaucoup trop tard quand il apparaît.

Au contraire, les troubles de l'état général sont précoces et très marqués. Ils sont essentiellement caractérisés par une déshydratation intense associée à un déséquilibre métabolique impressionnant et que l'on ne peut pratiquement pas corriger de façon stable (hyponatrémie, hypokaliémie, hypochlorémie, hypoprotidémie).

Il est impressionnant de constater que face à ce tableau général d'une parité exceptionnelle, les malades conservent une sécurité déconcertante "comme s'ils étaient totalement étrangers à ce qui se passe dans leur abdomen" (BEAU).

Cette pauvreté symptomatique, son atypie, expliquent les hésitations, les atteintes hélas souvent inévitables qui retardent l'acte opératoire capable de sauver l'enfant.

C'est dire la valeur diagnostique considérable des examens complémentaires en particulier de la radiographie. Aussi, ces accidents perforatifs doivent-ils être toujours présents à l'esprit au cours de la surveillance d'un enfant soumis à la corticothérapie. C'est à cette condition que l'on peut espérer un diagnostic précoce, facteur essentiel de succès thérapeutique.

b - Les examens complémentaires

1) La radiographie de l'abdomen sans préparation est d'importance capitale. Il est en effet susceptible de lever le doute de façon définitive en révélant le pneumopéritoine caractéristique. Cet examen anodin doit donc être pratiqué de façon systématique devant la moindre symptomatologie suspecte, encore que l'on connaisse d'authentiques perforations gastro-duodénales sans image de pneumopéritoine, la radio montrant une simple distension gazeuse de l'intestin. (POUYAN)(86)

Mais dans l'immense majorité des cas, l'examen radiographique sur le malade debout, puis en décubitus dorsal et latéral montre :

- en position debout et de face :

- un croissant gazeux sus-hépatique

- parfois deux croissants gazeux, chacun étant situé sous la coupole diaphragmatique correspondante.

- en position couchée et de profil :

une clarté gazeuse sous l'ombre de la paroi abdominale ou costale.

Parfois, on peut constater une image d'hydro-pneumopéritoine.

2) Quant au laboratoire, il est également susceptible d'aider à la confirmation du diagnostic de perforation en faisant la preuve de perturbations souvent catastrophiques des liquides circulants que la thérapeutique est incapable de vaincre. Ces perturbations sont caractérisées en particulier par une chute considérable des électrolytes et une hémoconcentration importante, qui sont "le miroir" de l'altération de l'état général. Par contre, la leucocytose est souvent normale ou parfois basse.

c - L'évolution

Abandonnée à elle-même, l'évolution se fait en règle vers la péritonite diffuse :

la douleur diffuse à tout l'abdomen

les vomissements sont abondants, persistants, bilieux puis fécaloïdes. L'arrêt des matières et des gaz est absolu. L'état général s'altère de plus en plus, la déshydratation est intense. Le ventre est uniformément

ballonné et on peut mettre en évidence un oedème sus-pubien. Bref, au bout de 24 à 48 heures la mort survient dans un tableau de collapsus.

d - Formes cliniques

1) L'association hémorragie-perforation mérite une place à part du fait de sa gravité. La possibilité de cette forme a été signalée par divers auteurs (BANDWEISS, SAKKA).

Généralement, l'un des accidents précède de peu l'autre, le plus souvent c'est l'hémorragie qui annonce ou trahit la perforation. La survenue de cette hémorragie a au moins l'avantage d'attirer l'attention et fera pratiquer au moindre doute une radiographie sans préparation de l'abdomen à la recherche d'un pneumo-péritoine.

Sur les 49 observations relevées dans la littérature, 5 cas d'hémorragie + perforation ont été relevées dont 4 sont décédés.

2) Les perforations couvertes

Les perforations bénéficient d'un couvercle imprécis : foie, épiploon, vésicule, paroi abdominale, sur l'étanchéité duquel il ne faut jamais compter.

Cliniquement, il faut y penser lorsque après une crise nette suivie d'une amélioration rapide et frappante, on trouve des signes de réaction péritonéale dans l'étage supérieur du ventre.

e - Traitement

Un point doit être d'emblée souligné : la suppression brutale de la corticothérapie, dans le diagnostic de perforation posé, aggrave l'état du malade. Ce geste, autrefois réflexe, plongeait le malade en état de carence aiguë d'hormone surrénalienne, alors que le nouveau "stress" perforatif et opératoire en imposerait une surcharge ; ainsi s'expliquaient les états de prostration et d'adynamie qui étaient le propre de ces sujets, la connaissance de cette notion implique sur le plan thérapeutique, la poursuite à doses dépressives de la corticothérapie.

Ceci dit, le traitement de la perforation doit être appliqué de façon urgente et se résume à l'intervention chirurgicale.

L'aspiration gastrique seule est un "leurre" et l'abstention chirurgicale constitue une faute grave tant sur le plan chirurgical que médico-légal" (SALMON)[155].

De nombreux auteurs, dont LANCE, PREVOT[55], PELLERIN[90] préconisent l'intervention chirurgicale au moindre doute.

SPENCER[90] rapporte 7 observations de perforation gastro-duodénale et souligne que pas une seule ne survécut sans intervention.

Quand intervenir ?

La majorité des auteurs s'accorde à dire qu'il n'est pas prudent d'attendre plus de 4 à 6 heures (MOYSON)[80] surtout lorsqu'il s'agit de petits enfants. Il faut donc intervenir très tôt.

Le type de l'intervention.

Comme pour les hémorragies, "l'opération de choix est la plus simple qui contrôle la complication aiguë" (ROSEMAN)[92].

Une simple suture de la perforation suffit le plus souvent. Elle est parfois complètée, surtout chez l'enfant plus grand, par une vagotomie-pyloroplastie.

Il est enfin des cas où la gastrectomie sub-totale s'avère indispensable en raison de l'importance même de la perforation.

III - PRONOSTIC

Les hémorragies ont l'avantage sur les perforations d'attirer l'attention et, par voie de conséquence, de permettre un traitement approprié rapide.

Le pronostic de ces deux complications est considérablement assombri par le jeune âge de l'enfant et la gravité de la maladie associée.

Ce tableau qui suit tente de résumer l'évolution des complications (hémorragies et perforations) d'origine stéroïdienne, relevées dans la littérature (y compris celles que nous présentons) ; ceci, sans tenir compte de l'âge de l'enfant.

Type de complications	Après intervention chirurgicale			Pas d'intervention chirurgicale		
	Nombre de cas	Mort	Guérison	Nombre de cas	Mort	Guérison
Hémorragies	3	1	2	15	12	3
Perforations	8	0	8	3	3	0
Hémorragie + perforations	1	0	1	6	6	0
Total :	12	1	11	24	21	3

Bien que ne résumant pas tout le problème de l'évolution des complications gastro-duodénales dues au traitement stéroïdien, chez l'enfant, ce tableau confirme un certain nombre de points, à savoir que :

1) Les perforations qui ont guéri ont été celles qui furent opérées.

2) l'association perforation + hémorragies est particulièrement grave. L'évolution en est souvent si rapide que l'intervention chirurgicale n'a pu être faite.

3) Les hémorragies posent un problème plus complexe.

En effet, il faut faire intervenir :

- l'âge de l'enfant
- la gravité de la première hémorragie qui peut emporter le malade avant toute intervention
- et surtout la gravité de la maladie associée qui peut contre-indiquer la chirurgie.

En conclusion :

Le diagnostic précoce et un traitement approprié, souvent chirurgical, sont essentiels si on veut diminuer la mortalité des complications gastro-duodénales induites par la corticothérapie, en particulier lorsqu'il s'agit d'hémorragies ou de perforations.

Si l'ulcère, qu'il soit gastrique ou duodénal, guérit le plus souvent grâce à un traitement médical, une surveillance, tant clinique que radiologique, s'impose, afin de dépister le plus vite possible une éventuelle complication.

CE TRAITEMENT PREVENTIF

Est d'intérêt immense et d'une importance pratique considérable.

a - Il faut rappeler la prudence avec laquelle l'hormonothérapie cortico-surrénale doit être administrée : ces hormones peuvent être dangereuses, elles ne doivent être prescrites que lorsque leur indication répond à une réelle nécessité.

b - Les antécédents digestifs sont en principe une contre-indication à tout traitement hormonal ; il est donc capital avant d'entreprendre ce traitement, de rechercher par l'interrogatoire, l'existence de symptômes digestifs, même vagues et atypiques et demander au besoin des radiographies gastro-duodénales.

Que faire lorsque la thérapeutique corticoïde s'avère d'une nécessité vitale chez des enfants exposés aux accidents graves (ulcère ancien ou récent nourrisson) ? Pour certains auteurs, il semble que l'on soit autorisé à prescrire l'hormonothérapie mais sous une surveillance très stricte, tant clinique que radiologique, à condition d'interrompre le traitement dès que l'effet thérapeutique vital est obtenu, à condition de la supprimer dès l'apparition du moindre signe d'alarme (aggravation) des signes cliniques et radiologiques, survenus d'une hémorragie même minime, et en prenant les précautions sur lesquelles nous reviendrons.

c - Toute hormonothérapie cortico-surrénale, nécessite une surveillance méthodique, clinique (douleurs, état de l'abdomen, examen des selles, N.F.S. et au moindre doute radiologique.

d - Sauf indication particulière, la cortisone et l'hydrocortisone sont théoriquement préférables aux dérivés delta lorsqu'il s'agit d'un traitement prolongé.

e - Il faut éviter d'associer aux hormones cortico-surrénales, des substances agressives par la paroi gastrique en particulier l'aspirine, la phénylbutazone.

f - Quelques mesures simples peuvent être appliquées dans l'espoir de réduire les risques d'accidents ulcéreux : (BICKEL)[13].

1 - D'abord l'administration d'anti-acides, de substances couvrantes, comme les sels de Bismuth (excepté le sous-nitrate).

- les gels d'alumine

"Certains auteurs vont même jusqu'à recommander un tel traitement systématiquement pour tous les malade recevant une corticothérapie à long terme avec de fortes doses (HUNG)".

2 - Il serait en outre recommandé de soumettre ces sujets systématiquement à des "eutrophiants" (Ch. DEBRAY) pour la muqueuse gastrique, tels que vitamine C. et régime hyperprotidique.

g - Une fois l'ulcère survenu, qu'il ait ou non une traduction radiologique, l'interruption de la thérapeutique hormonale et l'administration d'un traitement anti-ulcéreux énergique s'impose dans l'espoir d'éviter des complications hémorragiques et perforatives.

Pour conclure :

Quelle que soit la fréquence des accidents gastro-duodénaux dus à la corticothérapie, il convient de ne jamais oublier ce danger au moment de la prescription et dans la surveillance d'un tel traitement.

C'est à ce prix seulement que l'on peut espérer voir diminuer la mortalité due à ces accidents qui, s'ils sont rares, n'en sont pas moins redoutables, chez l'enfant en particulier.

oOo

C O N C L U S I O N S

Les dérivés cortisoniques, quels que soient leur type clinique, leur posologie, leur durée d'administration, leur voie d'utilisation, sont susceptibles de provoquer, au niveau de la muqueuse gastro-duodénale :

- soit la réactivation d'un ulcère spontané, cicatrisé
- soit la création de toutes pièces de lésions au niveau de cette muqueuse. Celles-ci sont différentes de la maladie de Cruveilhier tant par leurs caractères anatomiques que par leurs manifestations cliniques et leur allure évolutive.

Les deux types de lésion peuvent être à l'origine d'accidents hémorragiques ou perforatifs.

Si plusieurs statistiques et de nombreuses observations ont été rapportées à ce sujet chez l'adulte, les publications concernant l'enfant sont relativement rares.

Nous rapportons ici les observations de 4 enfants ayant présenté des ulcères gastro-duodénaux secondaires à la corticothérapie, et avons revu à ce propos les données de la littérature.

1 - La fréquence de ces ulcères, qu'ils soient simples ou à l'origine d'accidents hémorragiques ou perforatifs est extrêmement difficile à préciser. Cependant, si l'on tient compte de la prescription courante des corticoïdes, ils sont rares, plus rares chez l'enfant que chez l'adulte où ils surviennent dans 5 % des cas en moyenne.

2 - Le terrain - Les antécédents ulcéreux familiaux plus que personnels, sont souvent retrouvés. Chez nos quatre enfants, ils n'ont été notés dans aucun cas.

3 - Certaines médications associées à la corticothérapie en augmentent le risque, en particulier lorsqu'il s'agit de drogues agressives pour la muqueuse gastrique. Un de nos enfants a reçu de la réserpine.

4 - Parmi les corticoïdes utilisés, les dérivés delta sont plus dangereux pour le tube digestif. Tous nos enfants ont été traités par la prednisone ; dans les observations de la littérature, ces dérivés delta sont en cause dans un peu plus d'un cas sur deux.

5 - La posologie. Comparativement à l'adulte, l'enfant semble mieux tolérer des doses importantes de corticoïdes. Cependant, l'absorption massive multiplie incontestablement le pourcentage des accidents. Il est impossible de fixer un seuil au-delà duquel les risques augmentent de façon significative. Sur 35 cas relevés dans la littérature, 57 % des accidents sont survenus pour des doses supérieures à 1 mg.Kg./j.
Il est unanimement admis que les faibles doses ne mettent aucunement à l'abri des complications. Une de nos observations en est le témoin.

6 - La durée d'administration. Les dangers sont constants tout au long d'une corticothérapie et peuvent survenir aussi bien après quelques jours qu'après plusieurs années de traitement. Cependant, de nombreux auteurs estiment que ces dangers sont maximum pendant les 15 premiers jours ; une seule de nos observations entre dans ce cadre.

7 - La maladie causale. Elle semble jouer un rôle déterminant. En effet, si des maladies justifiant la corticothérapie aucune ne semble privilégiée en ce qui concerne la fréquence des accidents digestifs, l'atteinte de l'état général qu'elles déterminent est certainement un facteur favorisant leur survenue.

Parmi nos quatre enfants, trois présentaient des affections graves.

8 - Quant au mode d'administration oral ou parentéral, il ne semble jouer aucun rôle.

Anatomiquement, les lésions sont plus souvent gastriques que duodénales. Il s'agit, soit de multiples foyers nécrotiques ponctiformes, soit d'ulcérations plus ou moins vastes.

Ces dernières, uniques ou multiples, ont les caractères d'une ulcération aiguë, souple, régulière, à "l'emporte-pièce", et ne comportent à leur contact aucune réaction inflammatoire ou scléreuse. La seule autopsie que nous ayons

pratiquée, a mis en évidence une vaste exulcération pré-pylorique avec, à sa partie supérieure, un ulcère en voie de perforation.

Le mode d'action des corticoïdes reste encore obscur et contreversé. Les accidents survenant indépendamment de la voie d'administration de ces drogues, l'éventualité d'une action locale directe sur la paroi gastro-duodénale est donc à rejeter. Les lésions stéroïdiennes ne seraient que le résultat d'une action générale de la cortisone que toute altération de la muqueuse gastrique fixe à ce niveau. L'acidité gastrique et la production de la pepsine ne paraissent pas jouer un rôle déterminant dans la pathogénie de l'ulcère stéroïdien.

CLINIQUE ET TRAITEMENT

1 - L'ulcère simple ; passé le cap des complications, il guérit en règle rapidement sous traitement anti-ulcéreux classique. Une de nos observation illustre ce fait. La radiographie demeure l'élément essentiel du diagnostic. Faite dans de bonnes conditions, elle doit donner les mêmes images que chez l'adulte. Celles-ci sont caractérisées par l'absence de signes indirects, la souplesse de leurs bords, leurs localisations atypiques chez l'enfant puisque l'ulcère gastrique est plus souvent retrouvé que l'ulcère duodénal. Dans trois de nos observations, le diagnostic d'ulcère a pu être porté (deux ulcères gastriques, un duodénal).

2 - Les complications. La rareté de l'ulcère stéroïdien n'a malheureusement d'égale que la fréquence et la gravité des complications. Celles-ci, hémorragies et perforations, peuvent survenir isolément ou au contraire être associées. Survenant chez le nourrisson, elles entraînent le plus souvent la mort. Chez l'enfant plus grand, il faut distinguer les hémorragies des perforations :

- Les hémorragies sont plus fréquentes que les perforations. Sur 32 observations relevées dans la littérature, nous trouvons 16 hémorragies pour 11 perforations ; dans 5 cas deux complications sont associées. Chez nos enfants, des hémorragies isolées sont survenues dans 2 cas ; dans les deux autres, une perforation était associée.

Leur gravité, outre la sévérité de la maladie associée, dépend de l'importance et de l'évolution du saignement. Souvent l'intervention chirurgicale est nécessaire pour contrôler ces hémorragies. Lorsqu'elle est impossible ou momentanément contre-indiquée, la réfrigération gastrique modérée apporte une aide précieuse. Elle peut à elle seule entraîner la guérison. Elle fut utilisée avec succès dans un premier temps chez deux de nos enfants. Malheureusement, les hémorragies ont repris dans un second temps.

- Le problème des perforations est dominé par l'atypie et l'absence des signes cliniques qui peuvent faire totalement défaut. Les réactions pariétales manquent habituellement. Les troubles du transit sont incontestants. Seuls sont fréquemment notés, les vomissements l'altération marquée et rapide de l'état général, le météorisme abdominal. D'où la difficulté du diagnostic et la nécessité de pratiquer au moindre doute une radiographie sans préparation de l'abdomen. La mise en évidence d'un pneumopéritoine affirme la perforation et impose une intervention chirurgicale immédiate, seule chance de survie. Associées aux hémorragies, les perforations sont le plus souvent mortelles, avant même que l'on puisse intervenir chirurgicalement.

L'opération de choix lorsqu'elle s'impose, sera la plus simple qui contrôle la complication aiguë : simple suture de la perforation, ligature d'une artère. Des lésions étendues, des hémorragies récidivantes peuvent rendre nécessaire une gastrectomie sub-totale.

En aucun cas, la corticothérapie ne doit être brutalement arrêtée ; elle sera poursuivie à des doses progressivement dégressives.

Le traitement préventif est d'un grand intérêt. Il impose, outre les règles de prudence dans l'usage de la corticothérapie, une surveillance clinique et au moindre doute radiologique pendant toute la durée du traitement. C'est à ce prix seulement que l'on peut espérer voir diminuer la mortalité due aux accidents digestifs de la corticothérapie.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Professeur R. LAPLANE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur LOYGUE

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

1 - ABENALLEGUE Mme. DUBOIS M., BENABDALLAH S., NAHON S., GRANGAUD J. -

A propos de 12 cas d'ulcère duodénal chez l'enfant algérien.
La Tunisie Med. 1968, mars page 163-179, avril, n° 2.

2 - ABOULOLA M., BOUAYAD R., BEKKAT M. -

Ulcères du nourrisson et de l'enfant et ses implications chirurgicales.
Tunisie Med., 1967, sept.-oct. n° 5.

3 - ADLOFF M. -

Diagnostic et traitement d'une hémorragie digestive.
E.M.C., urgences 1970, 24.042. 2 10.

4 - ANGLADE A. -

De quelques notions récentes sur les ulcères gastriques.
Thèse Med., Paris 1963. n° 65.

5 - ATTAL C. -

Perforation iléale chez un nourrisson de 2 mois après 10 jours de corticothérapie.
Journées Pédiatriques de Paris. 1957.

6 - ATWATER A. et Coll. -

Peptic ulcer and rheumatoïd arthritis.
Arch. of internal Mes. 1965. vol. 115. n° 2.

7 - BEAU A., NEIMANN N., PREVOT J., LENSEIGNES F. -

Les accidents digestifs de la corticothérapie chez l'enfant.
Pédiatrie 1960. 15. n° 1.

8 - BENNET J. -

Indications de l'artériographie dans les hémorragies digestives hautes.
Ann. de Gastro-Entéro. et d'Hépatho. 1970. 6.

9 - BENTON B., BRAMLITT E. -

Perforated duodenal ulcer during steroid therapy : rapport of 4 cases including 2 giant perforations.
Amer. Surg. juillet 1959. 25. 482.

10 - BERAUD C., DEFFRENNE P., et Mlle. PERNOD. -

Difficultés de diagnostic radiologique de l'ulcère gastro-duodénal chez l'enfant.
Journal de Radio. et d'Electro., 1968. 49. II. 785-790.

11 - BERNARD J. -

Traitement des hémopathies graves par des doses très fortes de cortisone et de prednisone.
Sem. Therap., juin 1959. 6. 502.

12 - BERNHEIM M., ROCHE L., BETHENOD M. -

Les accidents thérapeutiques en médecine infantile.
Rev. Lyon. Med., 30 avril 1959. 8. 609-618.

13 - BICKEL G. -

Considérations sur le choix et les effets secondaires des dérivés cortisoniques.
Chemotherapia vol. I. n° 2, 1960. 66-79.

14 - BITNUM et Coll. -

Dermatomyositis.
J. Ped. 1964. 64. 101-131.

15 - BOLAND E. -

Prolonged ininterruption cortisone therapy in rheumatoid arthritis.
Brit. Med. J. 1951. 2. 191.

16 - BOLLET. -

Major undesirables side effects resulting from prednisone and prednisolone.
J.A.M.A. 1955. 158. 459-463.

17 - BONFILS S., BARATGIN B., ROSSI G. LAMBLING A. -

Mécanismes des accidents gastro-duodénaux provoqués par les traitements corticoïdes.
Pathologie et Biol. 1958. 6. 133.

18 - BONFILS S., HARDOUIN J.P., ROSSI G., RICHIR C., LAMBLING A. -

Les ulcérations gastriques provoquées chez le rat par la cortisone et la delta-cortisone.
Arch. Mal. App. Dig., 1957. 46. 385.

19 - BOWEN R., MAYNE J., CAIN G., BARTHOLOMEW L. -

Peptic ulcer in rheumatoid and relationship to steroid treatment.
Proceding of the Mayo Clinic Staff Meetings, 35, n° 19, sept. 1960.

20 - BRETON A., CLAY A., GAUDIER B. -

A propos d'incidents signalés au cours de l'hormonothérapie sous antibiose spécifique dans le traitement de la tuberculose initiale du jeune enfant.
Arch. Franç. Ped., 1956. 13. 8. 896.

21 - BUMBIG S. -

Ulcère perforé de l'estomac à la suite de corticostéroïdes chez une fille de 13 ans.
Arch. Serbes de Med. Beograd. 94. 1966. 289-293.

22 - BUSBY et SHIPP. -

Development of bleeding gastric ulcer in a child acute rheumatic fever treated with A.C.T.H. and cortisone.
New Orleans Med. Surg. J. 1952. 104. 583.

23 - BUSSON A., BOURDON R., BARD M., BISMUTH V. -

Aspects radiologiques et cliniques des ulcères gastro-duodénaux médicamenteux.
Arch. Mal. App. Digestif. 1964. 53. 614.

24 - CACHIN M., PERGOLA F., LEVILLAIN R., SLAMA et DEBESSE. -

Delta-cortisone et ulcérations gastriques.
Bull. Med. Soc. Med. Paris 1957. 4. 5. 6. 100.

25 - CACHIN M., PERGOLA F. et Mme. GALLIAN A. -

Les ulcères gastro-duodénaux de la corticothérapie.
Arch. Mal. App. Digestif, 1966. n° 12. 1.097.

26 - CARCASSONNE M., BERGOIN M., UNAL D., GIRARD J.P., MENGUY P. -

Complications de la corticothérapie prolongée.
Marseille Chirurgical 1969. 21. n° 3. mai-juin.

27 - CATHALA J., AUZEPY P., GRAVELEAU D. -

Perforation digestive après un traitement par cortisone. A propos du traitement du choc au cours des syndromes toxiques.
Arch. Franc. Ped. 1953. n° 2. 204-208.

28 - CATHALA J., POLONOWSKI C., MAIN de BOISSIERE. -

Perforations gastro-duodénales et corticothérapie prolongée de la néphrose lipoïdique.
Presse Med. 1959. 67. 2. 41-43.

29 - COLLINS D. et Coll. -

Gastrectomy in early child. Case report with 12 years follow up.
AM. J. of Dis. Child., 1965. 109. 149-155.

30 - CONSTANTINESCO C. et Coll. -

Expérience de la clinique pédiatrique de l'hôpital Alexandresco de Bucarest concernant les accidents de la corticothérapie.
19e Congrès des Ped. de langue française, 1963. tome 4. 259-262.

31 - COURTECUISSE. -

Les corticothérapies prolongées chez l'enfant.
Concours Méd. 1969. 91. n° 48. 8.823-8.829.

32 - DAGRADI A., STEMPIEN S., LEE R. -

The indication for endoscopy in acute gastro-intestinal hemorrhage.
Gastro intestinal endoscopy. nov. 1966.

32 bis - DAVIS T. et ZELLER M. -

Ulcères gastriques multiples avec hémorragies massives au cours de la corticothérapie buccale.
J.A.M.A. 1952. 150. n° 1. 31.

33 - DEBRAY, HARDOUIN. LAUMONIER. CERF. MARTIN. -

Les ulcérations gastro-duodénales au cours de la delta-corticothérapie.
Soc. Med. Hôp. Paris. 1957. n° 25-26. Sem. Hôp. Paris 1956. 32. 3.616.

34 - DEBRAY C. LEYMARIOS J. -

L'artériographie des viscères digestifs.
Rev. du Prat. 1969. 19. 12.

35 - DUCHAINE J. -

La corticothérapie favorise-t-elle le développement d'ulcères gastro-duodénaux ?
Acta. Enter. Belg., 21. 738.

36 - DUHAMEL J., BAUCHE P., FORTIER-BEAULIEU. -

Sémiologie clinique et radiologique des ulcères gastro-duodénaux de l'enfant.
Bull. et Mémoire de la Soc. Med. des Hôp. de Paris 1964. 114. 5. 427-431.

37 - DUHAMEL J., BAUCHE P., NGO QUANG B. -

Les ulcères gastro-duodénaux de l'enfant.
La Gazette médicale de France. 1970. 77. 15. 3.289.

38 - DUPUY R., BENGUALID J. -

Les ulcères de la corticothérapie appartiennent-ils à la maladie de Gruneilhier.
Rev. du Prat. 1963. 9. 963-969.

39 - DUPUY R. -

La maladie ulcéreuse.
Maloine ED., 1968.

40 - EBERLEIM W. et Coll. -

Diagnostic and treatment : the complications of steroïd treatment.
Pediatrics 1967. 40. 279-282.

41 - EDELMANN G. -

Conduite à tenir en présence d'un malade hospitalisé d'urgence pour hémorragie gastro-duodénale.
Rev. du Prat. 1970. 20. n° 4. 535-541.

42 - ELLISON E. et Coll. -

A postmortem analysis of 812 gastro-duodenal ulcers found in 20.000 consecutives with emphasis on associated endocrine diseases.
Am. J. Surgery. 1959. janv., 17-30.

43 - EVANS K. et Coll. -

Peptic ulceration associated with Prednisolone therapy.
The British J. of Radiology. 1968. 31. 307-312.

44 - FARBER S., VAWTER G. -

Rheumatoid arthritis with gastric ulcer and hemorrhage.
Clinical Pathological Conference. St.-LOUIS. 1962. 61. n° 3. 472-476.

45 - FONTAN, POUYANNE, VERGER, PERY, CHABOT. -

Péritonite par perforation au cours d'un traitement à la cortisone.
Arch. Franç. de Ped., 1955. 1.030.

46 - FREIBERGER R., KAMMERER W., RIVELIS A. -

Peptic ulcer in rheumatoid patients receving corticosteroid therapy.
Radiology. 1958. 71. 541-547.

47 - FUKS D., LAPILOVER R., ROSAS J. -

Perforaction duodenal en el curso de la corticoterapia. A proposito de un caso.
Arch. de Ped. d'Argentine. 1961. 61. n° 2. 133-143.

48 - GERBEAUX J., COUVREUR J., BACULARD A., BEAUCHEF, JOLY J. -

A propos de 4 accidents survenus dans une série de 733 enfants traités par les corticoïdes.
19e Congrès des Pédiatres de Langue Française, 1963. Tome 4.

49 - GIRAUD P., BERNARD R., MAESTRAGGI P., ROUBIN J. -

Conséquences cliniques et humorales des traitements cortisoniques prolongés chez l'enfant.
Marseille Médical. 1959. n° 4. 173-181. Thèse ROUBIN Marseille 1958.

50 - GIRAUD P., ORSINI A., COIGNET J., PINSARD N. -

Deux observations d'ulcère gastro-duodénal chez l'enfant.
Pédiatrie : 1961. 16. 302-305.

51 - GLEEN F., GRAFE W. -

Surgical complications of adrenal steroid therapy.
Annales of Surgery. 1967. 165. 2. 1.023.

52 - GOOD R., WERNIER R., SMITH R. -

Serious untoward reactions to therapy with cortisone and adrenocorticotropin in pediatric pratice.
Pediatrics, 1957. 19. 1. 95-115 272-285.

53 - GRAY J., BENSON J.A., SPIRO M., REIFENSTEIN. -

Effects of A.C.T.H. and cortisone upon stomach. its significance in the normal and in peptic ulcer.
Gastroenterology. 1951. 29. 658.

54 - GRISLAIN. -

Accidents de la corticothérapie.
19e Congrès des Pédiatres de langue française. 1963. 151.

55 - GUIMBAUD P. -

Abdomens aigus au cours et au décours de la corticothérapie.
Annales de Chirurgie Infantile. 1962. Tome 3. n° 1.

56 - HENCH. -

In POUYAN.

57 - HOLANOVA L., KLOMINEK J., FAFLOVA H. -

Peptic ulcer in Meckel's diverticulum in a year old buy treated with corticoids.
Geskoslovenska Ped. 1964. 19. n° 6. (résumé en anglais).

58 - HOUSSET P., DELLUC G., DEBRAY C. -

Indications et résultats de l'oesogastroscopie d'urgence.
Actualités Hepato-gastro-entérologiques. 1969. 7. 315-322.

59 - IANCU A., POP O. et Coll. -

Accidents de la corticothérapie en pédiatrie.
19e Congrès des Pédiatres de langue française, 1963. tome 4.269.

60 - JARLOT B., FRANCOIS R. -

L'ulcère duodénal de l'enfant.
La Vie Med., nov., 1966.

61 - JOHNSON P., SNYDER W. -

Vagotomy and pyloroplasty in infancy and childhood.
J. of Ped. Surgery. 1968. 3. n° 2. 238-245.

62 - KAHN S., PHILLIPS J., SKORYNAS. -

The early penetration of experimental gastric ulcers in rats receiving cortisone.
Am. J. of Pathology. 38, n° 1. 1961.

63 - KARLSTROM F. -

Peptic ulcer in children in Sweden during the years 1953-1962.
Ann. Paediatrici. 202. n° 3. 1964. 218-230.

64 - KIRSNER J. -

Drug induced peptic ulcer.
Ann. of Internal Med. Chicago. 1957. 47. n° 4. 666-699.

65 - LAGRUE G., BARIETY J., MILLIEZ P. -

Traitement des syndromes néphrotiques primitifs.
Rev. du Prat. 1967. 17. 1.877.

66 - LAMBERT R. -

Les aspects récents de l'ulcère expérimental.
Librairie Arnette Paris. 1958. 244.

67 - LANGER G. -

Duodenal ulcer as complication of corticosteroid treatment in children
Neue oest. Z.K. inderheilk. 1959. 4. 389.
in Rev. franç. Endocrino. Clin. janv. fév. 1960. 1. 1. 97.

68 - LAUMONIER E., MARTIN E., MARCHE C. -

Les lésions digestives au cours de l'hormonothérapie.
Laval Medical, 1966. 37. n° 4. 352-366.

69 - LEIX F., GREANAY M. -

Surgical experience with peptic ulcer in infancy and childhood.
Am. J. of Surg. 1963. 106. 173-184.

70 - LEV R., SIEGEL H., GLASS G. -

Histochimical study of the mucosubstance in the canine stomach, the effects of corticosteroids.
Gastroenterology, 1970. 58. N° 4. 495-508.

71 - LEVRAT M., LAMBERT R. -

Ulcères duodénaux et hémorragies digestives d'origine médicamenteuses.
La Revue Lyonnaise de Med. 1959. Tome 8. n° 12. 851-860.

72 - LEVY E., MALAFOSSE M., CHARLES J.F., LOYGUE J. -

Hémorragies graves oeso-gastriques, technique, indications et résultats de la réfrigération viscérale modérée.
Ann. de Gastro-entérologie et d'Hépatologie. 1970. 6. 69-86.

73 - LINES D. -

Fatal peptic ulceration in a child following administration of adrenocorticotrophic hormone.
The Med. J. of Australia. 1965. 1. n° 10.

74 - LOYGUE J., LEVY E., MALAFOSSE M. -

Réfrigération locale modérée des viscères digestifs.
Mémoires de l'Académie de Chirurgie. 1964. 90. 16. 804-816.

75 - MAIN de BOISSIERE A. -

Deux cas de perforation gastro-duodénale au cours de néphrose lipoïdique de l'enfant.
Thèse Med. Paris 1958. n° 407.

76 - MARIE J., CRUCIANI C. -

Cortisone et A.C.T.H. en pédiatrie.
Presse Med., 1952. 60. 38. 829-834.

77 - MAX M., MENGUY R. -

Influence of A.C.T.H., cortisone and phenylbutazone on the rate of exfoliation and the rats of renoval of gastric mucosal cells.
Gastroenterology 1970. 58. 329-336.

77 bis - MOORE O.M. -

Peptic ulcer in children.
Canad. M.A.J., 1941. 44. 462.

78 - MEYER E., FALLET G. -

Effets secondaires et accidents de la corticothérapie prolongée.
Praxis. 1960. 50. 1.175-1.188.

79 - MORTON I., GROSSMAN. -

The pathologie physiology of peptic ulcer.
Am. J. of Med. Symposium of peptic ulcer. nov. 1960. p. 748.

80 - MOYSON P. -

L'ulcère gastro-duodénal chez l'enfant.
Ann. de Chir. Infantile. 1967. 8. 2. 81-96.

81 - MOSBECH J. -

La corticothérapie cause de décès ?
Dan. Med. Bull., 1961. 8. 25. in Med. et Hyg. mai 1961. 504. 409.

82 - MOZZICONACCI P., ATTAL C., GIRARD F., HABIB R., HAYEM F. -

Accidents digestifs au cours des traitements par les hormones cortico-surrénales.
Sem. des Hôp., 1958. 88. 51.

83 - NAHUM H., RUEFF B., CAZARD G. -

Presse Med. 1970. 78. 2.414-2.416.
Hémorragies digestives et radiologie.

84 - NICOLOFF D.M., VAN NOSTRAND D. -

Inhibition of cortisol production ; its effect on gastric secretion and ulcer provocation.
J. of Surgical Research. 1968. 8. 214-219.

85 - PALMER E.D. -

Diagnostic of upper gastro-intestinal pract hemorrhage.
J. Am. Med. Ass., 1969. 207. 1.477-1.480.

86 - POUYAN A. -

Accidents gastro-duodénaux hémorragiques et perforatifs de la corticothérapie. (20 observations chez l'adulte).
Thèse Med. Paris. 1964. n° 256.

87 - QUAADE F. -

Undesirable effects of glucocorticoïds. In "Glucocorticoids in Internal Med." Ib. LORENZEN.
Acta med. Scandinavica. Supplementum 500. 1969.

88 - RAMOS A. et Coll. -

Peptic ulcer in children.
J. of Dis. of Children. 99. 1960.

89 - RETTORI R. -

Hémorragies digestives hautes en pathologie d'urgence.
Ann. de Gastro-entéro. et d'Hépathologie. 1970. 6. 43-55.

90 - ROBERT A., NEZAMIS J. -

Effect of prednisone on gastric mucus content and on ulcer formation.
Proceedings of the Society for experimental biology and medecine., 1963. 114. 545-550.

91 - ROBERT A., NEZAMIS J. -

Histopathology of steroid induced ulcers. An experimental study in the rat.
Arch. of Pathology. 1964. 77. N° 4.

92 - ROSEMAN D., ECONOMOU S. -

Treatment of complications of gastro-duodenal "Steroid ulcers".
Arch. Surg. (Chicago). 1965. 90. 488-494.

92 bis - ROSENLUND M., KOOP C. -

Duodenal ulcer in childhood.
Pediatrics, 1970. 45. 283.

93 - ROTH J. -

Role of drugs in production of gastro-duodenal ulcer.
J. of Am. Med. Ass. 1964. 187. N° 6.

94 - ROYER P., VERMEIL G. -

Problèmes particuliers soulevés par la corticothérapie chez l'enfant.
Rev. du Prat., 1960. 10. 29. 3.221.

94 bis - SAKKA M. -

Les perforations digestives et les péritonites sous traitement hormonal à la cortisone et à l'A.C.T.H.
Thèse Paris. 1954. N° 709.

95 - SAINT-ROME G. -

Accidents digestifs de l'hormonothérapie surrénalienne. A propos d'un cas chez l'enfant;
Thèse Paris. 1957. N° 567.

96 - SIGUIER F., SLAMA R. -

Les complications digestives des traitements stéroïdiens.
La France Med., 1959. août-sept., n° 7. 299-304.

97 - SPENCER R. -

Gastrointestinal hemorrhage in infancy and childhood.
Surgery. 1964. 55. 718-734.

98 - STEICKLAND R., FISHER J., TAYLOR K. -

Effect of prednisone on gastric function and structure in man.
Gastroenterology. 1969. 56. N° 4. 675-686.

99 - TRAN THE NGHIEP. -

Etude radiologique des ulcères cortisoniques.
Mémoire de C.E.S. d'Electroradiologie. Paris 1965. N° 32.

100 - TURIAF J., BASSET G., GEORGES R., JEANGEAU Y., BATTESTI J. -

Complications de la corticothérapie au long cours appliquée au traitement de l'asthme à dyspnée continue.
Bull. et Mémoire de la Soc. Med. des Hôp. de Paris. 1963. 114. n° 1. p. 10.

101 - WANGEWSTEEN O.H. et Coll. -

Studies of local gastric cooling as related to peptic ulcer.
Ann. of Surgery. 1959. 150. n° 3. 346-358.

102 - WEILL J., Mme. BERNFELD J. -

Surveillance d'un enfant traité par la delta-cortisone.
Entretiens de Bichat Therapeut., 1957. P. 60. La Clinique. 1958. 522. 223.

103 - WEINSHELBAUM E. et Coll. -

The Effect of cortisone on mucosal resistance to ulceration.
Gastroenterology. 44. n° 1. 1963.

oOo

99 - TRAN THE MINH P. -

Etude radiologique des ulcères corticoniques.
Mémoire de C.E.S. d'Electroradiologie. Paris 1965. N° 32.

100 - TURIAF J., BASSET G., GEORGES R., JEANNEAU Y., MATTEOTI J. -

Complications de la corticothérapie au long cours appliquée au traitement de l'asthme à dyspnée continue.
Bull. et Mémoire de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris. 1963. 114. n° 1. p. 10.

101 - VANDEVOETEEN O.M. et Coll. -

Studies of local gastric cooling as related to peptic ulcer.
Ann. of Surgery. 1959. 150. n° 3. 376-378.

102 - WELLL J., Mme. BEEUWKES J. -

Surveillance d'un enfant traité par la delta-cortisone.
Entretiens de Bichat Therapeut., 1957, p. 60. La Clinique. 1958. 522. 523.

103 - WEINSHELBAUM E. et Coll. -

The Effect of cortisone on mucosal resistance to ulceration.
Gastroenterology. 44. n° 1. 1963.

ooOoo